

# ACTA

## PHARMACEUTICA HUNGARICA

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata

# 2.

## 2010

APHGAO 80, (02) 57–92. (2010)







# ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság folyóirata

*Főszerkesztő:*

Noszál Béla, Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet  
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 9.  
Tel.: 217-0891;  
E-mail: nosbel@hogyes.sote.hu

*Felelős szerkesztő:*

Zelkó Romána, Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár,  
Gyógyszerügyi Szervezési Intézet,  
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 7–9.  
Tel.: 217-0927;  
E-mail: zelrom@hogyes.sote.hu

*A szerkesztőbizottság tagjai:*

Báthori Mária, Erős István, Gunda Tamás, Perjési Pál,  
Tóthfalusi László

*A szerkesztőség címe – Correspondence:*

Acta Pharmaceutica Hungarica  
1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 9.

*A főszerkesztő munkatársa:*

Hankó Zoltán MGYT,  
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.  
Tel.: 235-0999; fax: 235-0998

---

## TARTALOM

<i>Merczel Sára, Pál Szilárd, Kocsis Béla, Dévay Attila: PVP-J tartalmú biokompatibilis műkönnnyek gyógyszer technológiai és mikrobiológiai optimalizálása</i>	59
<i>Bodnár Réka, Mészáros Ágnes, Kádár László: Tuberkulózis kezelése során felmerülő direkt költségek elemzése gyermekkorban</i>	67
<i>Ágh Tamás, Mészáros Ágnes: A terápiahűség egészség-gazdaságtani szempontjai</i>	75
<i>Majoros Krisztina, Mazák Károly: Akadémikus gyógyszerészeink szerepe a kémia fejlődéstörténetében</i>	81



## CONTENTS

<i>Merczel, S., Pál, Sz., Kocsis, B., Dévay, A.</i> : Optimalization of biocompatible artificial tears containing povidone-iodine according to pharmaceutical technological and microbiological aspects . . . . .	59
<i>Bodnár, R., Mészáros, Á., Kádár, L.</i> : Analysis of direct costs during the treatment of tuberculosis in childhood. . . . .	67
<i>Ágh, T., Mészáros, Á.</i> : Pharmacoeconomic impact of compliance . . . . .	75
<i>Majoros, K., Mazák, K.</i> : The role of pharmacists, Members of the Hungarian Academy of Sciences, in the history of chemistry . . . . .	81

Acta Pharmaceutica Hungarica: [www.mgyt.hu](http://www.mgyt.hu)

„Acta Pharmaceutica Hungarica” a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata  
Kiadja a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16. Telefon: 235-09-99; E-mail: [szerkesztoseg@mgyt.hu](mailto:szerkesztoseg@mgyt.hu)  
**Felelős kiadó: Prof. Dr. Klebovich Imre**  
Előfizethető: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16., belföldi postautalványon vagy átutalással  
az MGYT átutalási számlájára: OTP VIII. kerületi fiók, Budapest, József krt. 33.  
MGYT elszámolási számla sz. 11708001-20530530  
Adószám: 19000754-2-42  
Előfizetési díj egész évre: 5133 Ft + 257 Ft áfa  
Megjelenik negyedévenként. Példányszám: 930 db  
Tördelőszerkesztő: *Oláh Csaba*  
Sokszorosítás: Arrabonaprint & Partners Zrt. (Felelős vezető: Ványik László)  
**Index: 25 101**

## PVP-J tartalmú biokompatibilis műkönnyek gyógyszer technológiai és mikrobiológiai optimalizálása

MERCZEL SÁRA<sup>1</sup>, PÁL SZILÁRD<sup>1</sup>, KOCSIS BÉLA<sup>2</sup>, DÉVAY ATTILA\*

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszer technológiai és Biofarmáciai Intézet, 7624, Pécs, Rókus utca 2.

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Mikrobiológiai Intézet, 7624, Pécs Szigeti út 12.

\*Levelezési cím: Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszer technológiai és Biofarmáciai Intézet, 7624, Pécs, Rókus utca 2.

### Summary

Merczel, S., Pál, Sz., Kocsis, B., Dévay, A.: *Optimization of biocompatible artificial tears containing povidone-iodine according to pharmaceutical technological and microbiological aspects*

Microbiological preservatives play a great role in the preparation of artificial tears because they protect the eyes from further microorganisms and the preparation from contamination. In this contribution we are summarizing our experimental results given by pharmaceutical and microbiological optimization of artificial tears. The incidental adaptability of povidone-iodine (PVP-I) as a preservative in artificial tears was examined compared to usually used materials.

Some artificial tears (*Oculogutta carbomerae* and *Oculogutta viscosa*) were prepared according to the *Formulae Normales Edition VII.*, others were isotonised and buffered containing 3,0% and 3,5% povidonum as active substance. The analysed samples as a preservative instead of generally used agents contained 0,10%, 0,05% and 0,01% PVP-I. Reference preparations were dispensed using microbiological preservatives (*Cetrimidum*, *Thiomersalum solutum* 0,1%, *Benzalkonium chloratum solutum* 10%).

Pharmaceutical (pH, viscosity, freezing-point depression, refraction, surface-tension) and microbiological (breeding on aerobic and anaerobic bacteriological culture medium) trials were made to determine the qualitative property and adaptability of analysed preparations in which we also studied the stability and the microbiological changes after opening them.

According to our experimental results we can establish that the PVP-I is suitable as microbiological preservative in the examined preparations.

**Keywords:** dry eye syndrome, artificial tear, microbiological preservative, povidone-iodine.

### Összefoglalás

A műkönnyek előállításánál fontos szempont mikrobiológiai tartósításuk, további kórokozók szembe jutásának és a készítmény kontaminációjának megakadályozására. Közleményünkben összefoglaljuk azokat a kutatási eredményeket, amelyeket a biokompatibilis műkönnyek gyógyszer technológiai és mikrobiológiai optimalizálása során nyertünk. Az általánosan használt konzerváló anyagok mellett megvizsgáljuk a polividon-jód (PVP-J) esetleges alkalmazhatóságát műkönnyek tartósítására.

A FoNo VII. előirata alapján *Oculogutta carbomerae* és *Oculogutta viscosa*, valamint izotonizált, és puffert 3%, illetve 3,5% polividon (PVP) hatóanyag alkalmazásával az általánosan elfogadott és előírt gyártási körülmények között készítettünk szemcseppeket. A vizsgálati minták a FoNo-ban megadott tartósítószer helyett 0,1%, 0,05% és 0,01% PVP-J-t tartalmaztak. A kontroll minták a FoNo VII. által javasolt tartósítószerekkel készültek (*cetrimidum*, *Thiomersalum solutum* 0,1%, *Benzalkonium chloratum solutum* 10%).

A készítmény minták minőségi paramétereinek és alkalmazhatóságának megállapítására gyógyszer készítmény- (pH, viszkozitás, fagyáspont csökkenés, törésmutató, felületi feszültség) és mikrobiológiai (aerob és anaerob standard táptalajokon történő tenyésztés) vizsgálatokat végeztünk, melyek során a stabilitást és a felbontás utáni mikrobiológiai változásokat is tanulmányoztuk.

A vizsgálatok eredményei alapján megállapítható volt, hogy a vizsgált összetételű készítményekben a PVP-J tartósítószerként alkalmazható.

**Kulcs-szavak:** száraz szem szindróma, műkönnny, mikrobiológiai tartósítószer, polividon-jód.

### Bevezetés

Szervezetünk működését csak úgy tudjuk a külvilággal összhangba hozni, ha minél több és pontosabb információt szerzünk érzékszerveink segítségével a minket körülvevő környezetről. Ennek az ismeretnek a jelentős részét a látáson keresztül szerezük meg, melynek szerve, a test egyik legér-

zékenyebb része, a szem. A kezelésére szánt készítmények tervezéséhez szükséges a szem anatómiájának, élettani viszonyainak, biofarmáciai jellegének az ismerete.

Szemünk sajátos védelmi rendszerrel rendelkezik, melyben a könnytermelésnek, a könny összetételének meghatározó szerepe van. A könnyfilm nedvesen, duzzadt állapotban tartja a szem elülső

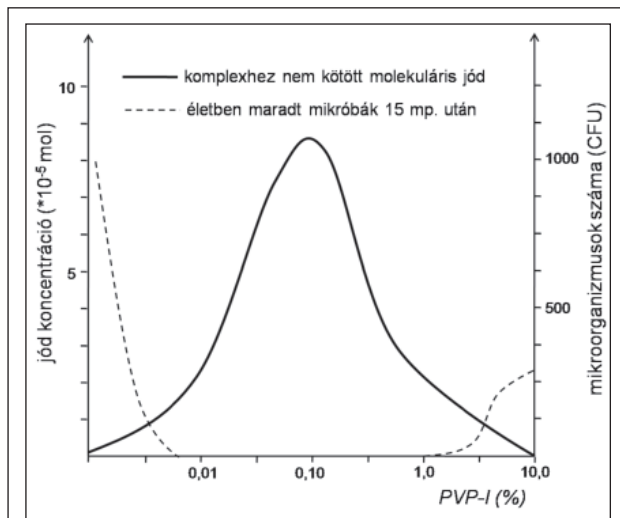
felszínét, ellátja a szaruhártyát tápanyagokkal, oxigénnel, védi a szemet a kívülről érkező mikroorganizmusokkal szemben, csökkenti a szemhéjak sűrűlódását, optimalizálja a fénytörést. Ha a könny termelése, elvezetése, összetétele valamilyen külső vagy belső hatás révén megváltozik, a könnyfilmet újraképző pislogás ritkábbá válik vagy elmarad, a könny védelmi funkciója romolhat. Ennek egyik tipikus szemészeti tünetegyüttese a száraz szem szindróma, melynek kezelésében kiemelt szerepet játszik a könnypótlás, műkönnyek használata [1, 2, 10, 11, 12, 14]. A mindennapi gyakorlatban erre a gyári műkönnyek mellett a FoNo-s és egyéb egyedi előíratok alapján, magisztrálisan készített szemcseppek állnak rendelkezésre.

A műkönnyek előállításánál különösen jelentős szempont, a szemészeti készítményekkel szemben általában is előírt, aszeptikus gyógyszerkészítés. Mivel a fent említett okok miatt a szem védelmi mechanizmusában zavar keletkezik, csökken az ellenálló képesség, fontos, hogy további kórokozókat ne juttassunk a szembe. Az is követelmény, hogy az aszeptikusan előállított készítmény mikrobiológiai tisztaságát hosszú időn keresztül fenn tartsuk, mivel a műkönnyek többadagos tartályban forgalmazott vizes készítmények, és a gyógyszeres tartályok kezelése előtti felnyitása minden esetben kontaminációt okozhat [1, 2, 4, 10, 13].

A szemészeti készítmények előállításának gyakorlatában, de az irodalmi adatok alapján is viszonylag kevés tartósítószer áll rendelkezésre. A tartósítószerrel szemben követelmény, hogy széles hatásspektrumúak, gyors és hosszantartó hatásúak, jó oldékonyságúak, kémiaiilag összeférhetők, pH-tól függetlenek és inaktíválhatóak legyenek. Ne legyenek toxikusak, izgatók és ne allergizáljanak [3, 4, 7].

Az elmúlt években, a korábban használt tartósító szerek egy része háttérbe szorult. Ennek okai a fenilhiganyok és a klórhexidinszterek esetében főleg allergizáló és izgató hatásukra vezethető vissza, a cetil-piridinium klorid pedig számos anyaggal szemben inkompatibilis. A tiomerzál is rendkívül érzékeny, savas és erősen lúgos közegben is kicsapódik, nehezen használható, valamint higanyt is tartalmaz [5].

Közleményünk további részében biokompatibilis műkönnyek előállítása céljából a polividonjód (továbbiakban PVP-J) alkalmazhatóságának vizsgálata során nyert tapasztalatainkat foglaljuk össze. A készítmény fejlesztését gyógyszer technológiai és mikrobiológiai paraméterek együttes vizsgálatával és optimalizálásával végeztük. A PVP-J a



1. ábra: A komplexhez nem kötött, molekuláris jód koncentrációja (folyamatos vonal) és 15 másodperces behatás után életben maradt mikroorganizmusok száma (szaggatott vonal) a PVP-J koncentráció függvényében [6].

mindennapi terápiás gyakorlatban alkalmazott, ismert, széles spektrumú antiszeptikum, mely különösen alkalmas helyi kezelésre és az infekciók megelőzésére. Megakadályozza a fertőzések tovaterjedését, elősegítheti a helyi gyulladások gyors, problémamentes gyógyulását [15]. A WHO a PVP-J 5%-os oldatát javasolja endophthalmitis profilaxisára, a szemsebészetben pedig preoperatív előkészítésre. Posztoperatív szemfertőzések megelőzésére 1,25 illetve 2,5%-os koncentrációban ajánlott. Megjegyezzük, hogy ezekben az esetekben a PVP-J a készítményekben, mint hatóanyag szerepel. Az *International Specialty Products* adatai szerint a PVP-J a fent említetteknél már jóval kisebb, akár 0,01%-os koncentrációban is 100%-os baktericid hatással rendelkezik [6]. Aktív komponense, a molekuláris jód, komplexhez nem kötött formában, legnagyobb mennyiségben 0,1%-os PVP-J-ből szabadul fel, az antimikrobás hatás pedig 0,005-5,0% között gyakorlatilag 100%-osnak vehető (1. ábra).

A fenti megfontolások alapján célul tűztük ki, hogy a hivatalos előíratokban szereplő konzerváló anyagok mellett megvizsgáljuk a PVP-J esetleges alkalmazhatóságát műkönnyek tartósítására.

## Kísérleti rész

### 1. Anyagok

A készítéshez felhasznált gyógyszeranyagaink, az Aqua ad iniectabilia kivételével, a patikai gyakorlatnak megfelelően nem voltak sterilizelve. Felhasznált anyagaink a következők: povidonum iodatum,

## I. táblázat

## Összetételek

*Oculogutta carbomerae*

Kontroll (FoNo VII.)	1.	Vizsgálati minták	2.-4.
Hydrogelum carbomerae pro oculoguttis	3,3%	Hydrogelum carbomerae pro oculoguttis	3,3%
Dinatrii edetas	0,1%	Dinatrii edetas	0,1%
Sorbitolum	4,0%	Sorbitolum	4,0%
Cetrimidum	0,01%	PVP-J	0,1% 0,05% 0,01%
Aqua ad iniectabilia	ad 100%	Aqua ad iniectabilia	ad 100%

*Oculogutta viscosa (Rp.sz.)*

Kontroll (FoNo VI.)	5.	Vizsgálati minták	6.-8.
Hydroxyethylcellulosum	0,4%	Hydroxyethylcellulosum	0,4%
Natrii chloridum	0,35%	Natrii chloridum	0,35%
Natrii hydrogenocarbonas	1,5%	Natrii hydrogenocarbonas	1,5%
Thiomersalum solutum 0,1% (FoNo VII.)	1,5%	PVP-J	0,1% 0,05% 0,01%
Aqua ad iniectabilia	ad 100%	Aqua ad iniectabilia	ad 100%

*Egyedi összetétel I-II.*

Kontroll (FoNo VII.)	9., 13.	Vizsgálati minták	10.-12., 14.-16.
Povidonum	3,0% 3,5%	Povidonum	3,0% 3,5%
Natrii chloridum	0,22%	Natrii chloridum	0,22%
Acidum boricum	1,15%	Acidum boricum	1,15%
Borax	0,11%	Borax	0,11%
Benzalkonium chloratum solutum 10% FoNo VII.	0,05%	PVP-J	0,1% 0,05% 0,01%
Aqua ad iniectabilia	ad 100%	Aqua ad iniectabilia	ad 100%

cetrimidum, dinatrii edetas, natrii hydroxidum, Solutio conservans, sorbitolum, natrii hydrogencarbonas, Thiomersalum solutum 0,1% (FoNo VII.), acidum boricum crystallisatum, borax, natrii chloridum, Benzalkonium chloratum solutum 10% FoNo VII., hydroxyethylcellulosum, Aqua ad iniectabilia.

## 2. Eszközök

A kísérleti mintákat az aszeptikus munkavégzés előírásainak megfelelően készítettük, melyhez BL-1200 F típusú horizontális lamináris fülkét használtunk

Minden esetben 200,0 g szemcseppet készítettünk (FoNo VI. illetve VII. alapján) [7, 8]. Az elkészült szemcseppeket a lamináris fülke alatt két részre osztottuk: mikrobiológiai vizsgálatokhoz steril fecskendő segítségével 8×10 ml-t steril szemcseppentős fiolába töltöttünk, a fennmaradó mintákat pedig gyógyszeres üvegben tároltuk a gyógyszerkészítmény vizsgálatok elvégzéséig. Mindkét sorozat eltartása hűtőben 2-8 °C között történt.

A gyógyszerkészítmények minőségi paramétereinek vizsgálatára inoLab Level 2 digitális pH mérőt, Ostwald-féle módosított viszkozimétert, Beckmann-féle krioszkópot Anton-Paar automata



sűrűségmérőt, Abbe-rendszerű refraktométer és KSV 701 tenziométert alkalmaztunk [4, 5].

### 3. A készítmény előállítás

A FoNo VII. előírata szerint Oculogutta carbomerae (1.-4. minta) és Oculogutta viscosa (5.-8. minta) alapján, valamint Solutio ophthalmica cum benzalkonio oldószer felhasználásával, nátrium-kloriddal izotonizált, bórsavval és borax-szal puffertelt 3% (9.-12. minta), illetve 3,5 % (13.-16. minta) Povidonum (PVP) hatóanyaggal készült szemcseppeket készítettünk (I. táblázat). Ezek a vizsgálati minták a FoNo-ban megadott tartósítószer helyett 0,1%, 0,05% és 0,01% PVP-J-ot tartalmaztak. A kontrollminták a FoNo által javasolt tartósítószerrel készültek: az Oculogutta carbomerae cetrimidum-mal, az Oculogutta viscosa és a PVP hatóanyaggal készült szemcseppek pedig Benzalkonium chloratum solutum 10%-kal [7].

A készítés során a FoNo VII. által javasolt összetétel szerint készített viszkózus szemcsepp inkompatibilisnek bizonyult, ezért a FoNo VI.-ban hivatalos, a patikai gyakorlatban a mai napig használt összetételt alkalmaztuk és ezt vizsgáltuk az előzőek helyett [8].

### 4. Vizsgálatok

Az alkalmazhatóság megállapítására a Ph.Hg VII. szerinti gyógyszer technológiai illetve a Ph.Hg VIII. által javasolt módszer alapján mikrobiológiai vizsgálatokat végeztünk [4, 5]. Ezek segítségével a gyógyszerforma megfelelőségét, a stabilitást és a felbontás utáni mikrobiológiai változásokat vizsgáltuk. Minden vizsgálat esetében három párhuzamos mérést végeztünk.

Nem tartozik a gyógyszerkönyvi minőségi követelményrendszerhez, de elsősorban a készítmények biokompatibilis formulálása érdekében fontos a szemcseppek sűrűsége, törésmutatója és felületi feszültsége is.

#### 4.1. Mechanikai szennyezések. Szín (Organoleptikus vizsgálatok)

A vizsgálatot szabad szemmel végeztük a készítéskor, illetve a készítést követően úgy, hogy az oldatokat a fény felé fordítottuk [4, 5].

#### 4.2. Kémhatás, pH

A méréshez kombinált üvegelektrodból és digitális kijelzőből álló inoLab Level 2 digitális pH mé-

rőt használtunk. A műszert a használat előtt kalibrálni kellett. Ehhez Scharlau 3-as illetve 10-es pH-jú karbonát/hidrogénkarbonát puffer oldatokat alkalmaztunk. A kalibrációt követően az oldatok pH-ját 25 °C-on mértük [4, 5].

#### 4.3. Viszkozitás

A viszkozitást Ostwald-féle módosított viszkoziméterrel határoztuk meg. Az oldat viszkozitásának megfelelő átmérőjű kapillárisal rendelkező viszkozimétert 20 °C-os vízzel töltött kádba merítettük. 10 ml mintát pipettáztunk a műszerbe, melyet 20 percen keresztül temperáltunk, hogy hőmérséklete elérje a rendszerét. Az átfolyási idő méréséhez a viszkoziméterben levő mintát pipettor segítségével a kapilláris csövön keresztül a jelölt térfogatú gömbbe szívtuk [4, 5].

#### 4.4. Fagyáspontcsökkenés

A fagyáspontcsökkenést Beckmann-féle fagyáspontmérő hőmérő segítségével vizsgáltuk. Darált jég és nátrium-klorid keverékéből készült, kb. -3 °C hőmérsékletű hűtőkeverékbe műanyag lombikban levő előhűtött üvegyöngyöt, higanyos hőmérőt és a 20 ml mintát tartalmazó mérőhengert helyeztünk. Megvártuk, amíg az oldat lehűl, majd a lehűlt oldathoz kb. -2,5 Kelvin-nél gócképzőnek 2-3 üvegyöngyöt adtunk, majd leolvastuk a felszökő higanyszál legmagasabb értékét, a fagyáspontot. Három párhuzamos mérést végeztünk, melyek átlaga adta az oldat fagyáspontját. A minta fagyáspontcsökkenése a tiszta víz és az oldat fagyáspontja közti különbség [4, 5].

#### 4.5. Sűrűség

A sűrűség mérését Anton-Paar automata sűrűségmérővel végeztük.

#### 4.6. Törésmutató

A törésmutató meghatározásához a teljes visszaverődés határszögét mérő Abbe-rendszerű refraktométert használtuk [4, 5].

#### 4.7. Felületi feszültség

A felületi feszültség a folyadék egységnyi hosszúságú, határfelületi vonalára merőlegesen ható összehúzó erő, amely a felületet csökkenteni igyekszik. Meghatározását kiszakításos elven működő



KSV 701 tenziométerrel végeztük. A kiszakításos módszer annak az *erőnek* a mérésén alapszik, amely egy vékony, *R* sugarú *platina-irídium*-gyűrűnek a vizsgált folyadékból történő kiemelése közben, a *folyadék* felületéről való kiszakításához szükséges.

#### 4.8. Mikrobiológiai vizsgálatok

A műkönyveket aszeptikus körülmények között készítettük. A minták esetén a milliliterenkénti megengedhető csíraszám legfeljebb  $10^2$  aerob baktérium és gomba, illetve legfeljebb  $10^1$  enterobakteriaceae volt, egyéb más Gram-negatív baktérium nem lehetett, és nem haladhatta meg az aszeptikus készítés kritérium-követelményeit [4].

A felbontás előtti és a felbontás utáni esetleges mikrobiológiai változásokat úgy modelleztük, hogy a fiolákban levő műkönyveket három sorozatra osztottuk és a felhasználását szimulálva minden sorozatból meghatározott modell alapján cseppentettünk. Az esetleges mikrobiológiai eltéréseket aerob és anaerob standard táptalajokon történő tenyésztéssel vizsgáltuk. Modellünk szerint (2. ábra) az 'A' sorozatba tartozó szemcseppek, a készítést követően, hűtőben történő tárolás mellett, négy héten keresztül minden nap cseppentettünk egy cseppet. A 'B' sorozat tagjait az első négy héten felbontás nélkül, hűtőben 2-8 °C között tároltuk, majd a 4. és a 8. hét között minden nap kinyitottuk és cseppentettünk belőlük. A harmadik, 'C' sorozatot, a készítést követő 12 héten keresztül az előírt körülmények között tároltuk.

A készítést követően végeztünk 0. időpontbeli mikrobiológiai leoltásokat, majd az 'A' sorozatot a készítést követő 2. és a 4. héten, a 'B' sorozatot a 4. és a 8. héten, a 'C' sorozatot pedig a 12. héten oltottuk le.

A vizsgálat kivitelezése a Ph.Hg. VIII. által javasolt módszer alapján történt. Eszerint steril kacs-

sal, 10-10 µl mintát szélesztettünk a kijelölt táptalajokon, majd 30 °C-on 4-6 napig inkubáltuk őket.

Felhasznált táptalajok:

1. Mueller-Hinton agar lemez.
2. Mueller-Hinton agar lemez + 5% vér = véres agar lemez.
3. Mueller-Hinton agar lemez + 5% vér + főzés = csokoládé agar lemez.
4. Csokoládé agar lemez + vankomicin.
5. EMB = Eozin-metilénkék lemez.
6. Sabouraud gomba táptalaj = Mueller-Hinton agar lemez + 5% glükóz.
7. Holman táptalaj = húsleves húsdarabokkal  
=> kioltása 1-2 napos 30 °C-on történő inkubálás után

=> 1. véres agar lemez, 2. EMB lemez.

A leoltásokat, a készítéshez hasonlóan, aszeptikus körülmények között végeztük a kontamináció és a téves eredmények elkerülése érdekében. A Gyógyszerkönyv javaslatai alapján metodikát állítottunk be reprodukálható mikrobiológiai vizsgálatok végzésére. Az előinkubálás hatására, melyet 30 °C-on több napig végeztünk a véres agar lemez és a csokoládé agar lemez esetében, fejlődésnek indultak olyan mikrotelepek, melyek organoleptikusan nem voltak láthatóak, a leoltás során viszont szét húzva őket, kontaminációt okoztak. Ezek okán szükségesnek láttuk az egyes táptalajokra, ugyanabból a mintából történő leoltás során, a steril kacsokat váltani.

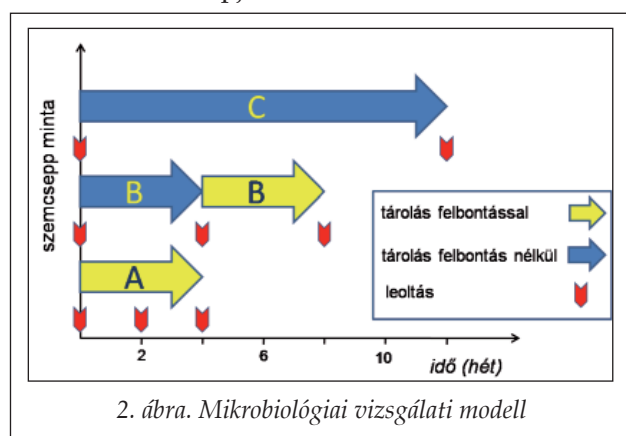
A lemezekeken esetlegesen kinőtt telepekből meghatároztuk a milliliterenkénti csíraszámot. A gombák esetében mind a 7 táptalajt figyelembe vettük, a coccusok csak a Mueller-Hinton agar lemezen, a Véres agar lemezen, a Csokoládé agar lemezen és a Holman táptalajon (illetve az ebből kioltott Véres agaron) nőttek ki. A vizsgálatok során mindig két párhuzamos, azonos modell alapján „használt” műkönyvet hasonlítottunk össze.

#### Eredmények és értékelés

##### Gyógyszerkészítmény vizsgálatok mérési eredményei

A Gyógyszerkönyv és a szakmai irodalom alapján a gyógyszerforma vizsgálatok kritérium követelményei a következők [2, 4, 5]:

- kémhatás (pH): 6,0-8,5,
- viszkozitás ( $\eta$ ): 1-10 mPa·s,
- fagyáspontcsökkenés ( $\Delta T$ ): 0,40-0,65 K,
- sűrűség ( $\rho$ ): 0,900-1,100 g/cm<sup>3</sup>,
- törésmutató ( $n$ ): 1,330-1,350,
- felületi feszültség ( $\gamma$ ): 36,2-56,2 mN/m.



2. ábra. Mikrobiológiai vizsgálati modell

## II. táblázat

## Gyógyszerkészítmény vizsgálatok mérési eredményei

Minta	pH	$\eta$ (mPa*s)	$\Delta T$ (K)	$\rho$ (g/cm <sup>3</sup> )	n	$\gamma$ (mN/m)
1.	6,40	3,390	0,591	1,013	1,336	50,433
2.	6,07	3,435	0,597	1,015	1,336	44,581
3.	6,00	3,966	0,620	1,014	1,336	46,677
4.	6,14	3,834	0,610	1,014	1,337	49,378
5.	8,45	4,020	0,937	1,011	1,336	34,382
6.	8,43	6,225	0,933	1,007	1,335	45,78
7.	8,35	6,050	0,937	1,011	1,337	50,946
8.	8,42	6,172	0,933	1,011	1,336	53,045
9.	7,11	2,159	0,660	1,012	1,337	35,549
10.	7,02	2,190	0,673	1,011	1,337	36,708
11.	7,04	2,083	0,693	1,011	1,337	42,044
12.	7,12	2,055	0,683	1,011	1,337	45,878
13.	7,27	2,177	0,665	1,013	1,334	50,30
14.	6,91	2,227	0,652	1,013	1,333	47,171
15.	6,95	2,300	0,675	1,014	1,333	50,454
16.	7,08	2,280	0,660	1,013	1,333	59,995

## III. táblázat

## Döntési mátrix

Minta	Organoleptikus vizsgálat	pH	$\eta$	$\Delta T$	$\rho$	n	$\gamma$
1.	+	+	+	+	+	+	+
2.	+	+	+	+	+	+	+
3.	+	+	+	+	+	+	+
4.	+	+	+	+	+	+	+
5.	+	+	+	-	+	+	+
6.	-	+	+	-	+	+	+
7.	-	+	+	-	+	+	+
8.	+	+	+	-	+	+	+
9.	+	+	+	-	+	+	+
10.	-	+	+	-	+	+	+
11.	+	+	+	-	+	+	+
12.	+	+	+	-	+	+	+
13.	+	+	+	-	+	+	+
14.	+	+	+	0	+	+	+
15.	+	+	+	-	+	+	+
16.	+	+	+	+	-	+	+

Megjegyzés:

+ = kritériumnak megfelelt

0 = határértékre esett

- = kritériumnak nem felelt meg

Az egyes készítményekre vonatkozó részletes előírásokban megadott organoleptikus kritériumoknak és a fenti feltételeknek az általunk készített műkönyvek közül az Oculogutta carbomerae FoNo VII. szerint illetve 0,1%, 0,05%, 0,01% PVP-J-dal tartósítva felelt meg (II. táblázat).

Fagyáspontcsökkenés szempontjából a felső határra esett, de ezek alapján még elfogadhatónak tekinthető a 3,5% PVP tartalmú összetétel 0,1% PVP-J-dal tartósítva. A többi készítmény leginkább tonicitás szempontjából volt nem megfelelő. A FoNo VI. szerint készített viszkózus szemcsepp nem bizonyult gyógyszer technológiai szempontból elfogadhatónak, széleskörű elterjedésével szemben (III. táblázat).

## Mikrobiológiai vizsgálatok eredményei

Mikrobiológiai vizsgálataink során a szemcseppeket tartalmazó gyógyszeres tartályok felbontás előtt és a felbontás után sem bizonyultak minden esetben sterilnek. Az esetlegesen előforduló milliliterenkénti csíraszám az aszeptikus készítés kritérium követelményeit azonban nem lépte át (IV. táblázat) [4].

Érdekes tapasztalatnak tartjuk, hogy a 3. hónap végén végzett leoltások aerob sterilnek bizonyul-

## IV. táblázat

## A mikrobiológiai leoltások eredményei

Minta	Leoltás				
	0. hét	2. hét	4. hét	8. hét	12. hét
1.	50 coccus/ml	50 coccus/ml 30 f.gomba/ml	A sor.: Aerob steril B sor.: 90 f.gomba/ml	Aerob steril	Aerob steril
2.	60 f.gomba/ml	100 coccus/ml 30 f.gomba/ml	A sor.: 30 f.gomba/ml B sor.: 30 f.gomba/ml	Aerob steril	Aerob steril
3.	50 coccus/ml	50 coccus/ml 30 f.gomba/ml	A sor.: 50 coccus/ml B sor.: 150 f.gomba/ml	Aerob steril	Aerob steril
4.	Kontamináció	50 coccus/ml	A sor.: 50 coccus/ml B sor.: 30 f.gomba/ml	Aerob steril	Aerob steril
5.	Aerob steril	Aerob steril	A sor.: Aerob steril B sor.: 50 coccus/ml	50 coccus/ml	Aerob steril
6.	50 coccus/ml	50 coccus/ml	A sor.: 50 coccus/ml B sor.: Aerob steril	Aerob steril	Aerob steril
7.	Aerob steril	50 coccus/ml	A sor.: 50 coccus/ml B sor.: 50 coccus/ml	Aerob steril	Aerob steril
8.	Aerob steril	50 coccus/ml	A sor.: 50 coccus/ml B sor.: Aerob steril	Aerob steril	Aerob steril
9.	100 coccus/ml	100 coccus/ml 30 f.gomba/ml	A sor.: Aerob steril B sor.: Aerob steril	Aerob steril	Aerob steril
10.	50 coccus/ml	Kontamináció	A sor.: 50 coccus/ml B sor.: Aerob steril	Aerob steril	Aerob steril
11.	30 f.gomba/ml	100 coccus/ml	A sor.: 100 coccus/ml B sor.: 50 coccus/ml	Aerob steril	Aerob steril
12.	Aerob steril	Aerob steril	A sor.: Aerob steril B sor.: Aerob steril	Aerob steril	Aerob steril
13.	30 f.gomba/ml	30 f.gomba/ml	A sor.: Aerob steril B sor.: Kontamináció	Aerob steril	Aerob steril
14.	50 coccus/ml	Aerob steril	A sor.: Aerob steril B sor.: Aerob steril	Aerob steril	Aerob steril
15.	50 coccus/ml	50 coccus/ml	A sor.: 50 coccus/ml B sor.: 50 coccus/ml	Aerob steril	Aerob steril
16.	Aerob steril	Aerob steril	A sor.: Aerob steril B sor.: Aerob steril	Aerob steril	Aerob steril

tak, míg a korábbiakban volt 1-1 eset, ahol maximum  $10^2$  coccus/ml fordult elő. Ez is igazolja, hogy a kezdeti zavaró tényezők ellenére sikerült a Gyógyszerkönyv javaslatai alapján a metodikát beállítani reprodukálható mikrobiológiai vizsgálatok végzésére.

Eredményeinket összefoglalva a műkönyv minták gyógyszerkezelési és mikrobiológiai vizsgálatai alapján megállapítható, hogy a vizsgált összetételű készítményekben a PVP-J tartósító-

szerként jól alkalmazható. Biokompatibilis műkönyv formulálására az Oculogutta carbomerae 0,1%, 0,05%, 0,01% PVP-J-dal tartósítva, valamint 3,5% PVP tartalmú összetétel 0,1% PVP-J-dal tartósítva bizonyult megfelelőnek.

További, elsősorban *in vivo* vizsgálatok szükségesek a PVP-J műkönyvekben történő alkalmazhatóságára, tűrhetőségére, a molekuláris jód esetleges szenzitivizáló, allergizáló hatásának vizsgálatára.

## IRODALOM

1. Dévay A., Antal I.: A gyógyszeres terápia biofarmáciai alapjai - Szemészeti gyógyszerhordozó rendszerek. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2009.
2. Bozó T., Dr. Mayer K., Pál Sz., Dr. Dévay A.: Gyógyszerészet 53. 5-12, (2009).
3. Hajdú M.: Gyógyszerészet 51. 465-472, (2007).
4. Pharmacopoea Hungarica Ed. VIII., Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2004.
5. Pharmacopoea Hungarica Ed. VII., Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1986.
6. <http://online1.ispcorp.com/en-US/Pages/ProductDetail.aspx?BU=Pharmaceutical&l1=Function&l2=Antiseptics&prodName=PVP%20Iodine,%20USP&prdId=72501>
7. Formulae Normales Ed. VII., Melania Könyvkiadó, Budapest, 2003.
8. Formulae Normales Ed. VI., Melania Könyvkiadó, Budapest, 1987.
9. Fonyó A.: Az orvosi étletan tankönyve. Második kiadás, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1999.
10. J. Burrows, J. Tsibouklis, J. D. Smart biomaterials and Drug Delivery Group, School of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Portsmouth, White Swan Road, Portsmouth, UK: Drug Delivery to the Eye. PharmaVeitures 2002, The Drug Delivery Companies Report Spring 2002.
11. Mandell, Douglas, and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Diseases – Eye infections – Microbial Conjunctivitis. Sixth edition, Churchill Livingstone; 106/1387-1394, 2005.
12. Mandell, Douglas, and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Diseases – Eye infections – Microbial Keratitis. Sixth edition, Churchill Livingstone; 107/1395-1406, 2005.
13. Rác I., Selmeczi B.: Gyógyszertechnológia 3. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1986.
14. Süveges I.: Szemészet. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2004.
15. <http://www.pharminindex.hu>

[Érkezett: 2010. június 14.]

## Tuberkulózis kezelése során felmerülő direkt költségek elemzése gyermekkorban

\*BODNÁR RÉKA<sup>1</sup>, MÉSZÁROS ÁGNES<sup>1</sup>, KÁDÁR LÁSZLÓ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet  
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 7–9.

<sup>2</sup>Pest Megyei Tüdőgyógyintézet Gyermekosztály, 2045 Törökbálint, Munkácsy M. u. 70.

\*Levelezési cím: rekabodnar@freemail.hu

### Summary

Bodnár, R., Mészáros, Á., Kádár, L.: *Analysis of direct costs during the treatment of tuberculosis in childhood*

*Incidence and prevalence of tuberculosis (TB) shows a decreasing tendency in Hungary. The medical care of these patients represents a substantial cost to the health services.*

We assessed the direct costs of paediatric patients with TB in a Hungarian hospital. Patients participating in the study were 9 children, with an average age of 11,17 ± 6,34 years. In the study group there were two immigrant patients (22,23 %), two (22,23 %) had multidrug-resistant TB (MDR-TB), five patients (62,5 %) were contacts, six (66,67%) had extrapulmonary tuberculosis and three (33,34 %) suffered from other co-morbidities. The average direct cost of pulmonary TB was 2920 €, direct cost of MDR-TB was between 7300-9120 €. MDR-TB increases one and half times the period spent in hospital, two and half times the cost of inpatient care. Extrapulmonary TB with concomitant disease causes 3-7 times higher expenditures to the health service. According to our results we found significant differences between the cost of actual therapy and resources available; thus the compensation needs to be solved.

**Keywords:** tuberculosis of childhood, MDR-TB, direct costs of health service.

### Összefoglalás

Hazánkban a tuberkulózis (tbc) incidenciájának és prevalenciájának csökkenése nem áll arányban az egészségügyi forrásfelhasználás csökkenésével. Globális mértékű problémát jelent és komoly többletkiadást okoz a szolgáltatók számára a multidrog-rezisztens (MDR) tbc-s megbetegedések számának növekedése.

Vizsgálatunk célja, felmérni a Pest Megyei Tüdőgyógyintézet Gyermekosztályán 2008 szeptembere és 2010 márciusa között tbc miatt kezelt betegek direkt egészségügyi költségeit. A vizsgálatban részt vett betegek (n = 9) átlag életkora: 11,17 ± 6,34 év. A páciensek 22,23%-a (n = 2) bevándorló, 22,23%-a (n = 2) MDR tbc-s, 62,5%-a (n = 5) kontakt, 33,34%-a (n = 3) egyéb alapteregségben is szenvedett. A gyermekek 2/3-ánál (n = 6) extrapulmonális manifesztáció jelentkezett.

A nem gyógyszer-rezisztens pulmonális tbc kezelésének szolgáltatói költsége átlagosan 900 ezer forint, MDR tbc kezelése 2-2,5 millió forintba került. MDR tbc másfélreszerése növeli a kórházi fekvőbeteg-ellátás időtartamát, két és félszeresére a terápia költségeit. Extrapulmonális tbc és alapteregség együttes fennállása 3-7-szeres többletkiadást okoz a szolgáltatóknak. Jelentős aránytalanság tapasztalható a szolgáltató kiadásai és a betegség finanszírozása között, melynek kompenzációja jelenleg még nem megoldott.

**Kulcsszavak:** gyermekkori tuberkulózis, MDR tbc, direkt egészségügyi költségek.

### Bevezetés

Napjainkban a korszerű egészségügyi ellátás költségeinek növekedése globális mértékű problémát jelent. A növekvő kiadások jelentős terhet rónak az egészségügyi szolgáltatókra, a finanszírozóra és a betegekre egyaránt. Ezért az egyes betegségek kezelése során egyre nagyobb szerepet kapnak a farmakoökonómiai vizsgálatok.

A korábbi évszázadokban pandémiát okozó tuberkulózis (tbc) ellátása komoly anyagi kihívást jelent, elsősorban a rossz gazdasági helyzetű fejlődő országokban. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) felmérése szerint 2007-ben a világon 9,27 millió új tuberkulózis (tbc) megbetegedést diag-

nosztizáltak. Az új esetek zömét Afrikában, Délkelet-Ázsiában és a csendes-óceáni régióban regisztrálták. Európán belül Romániában, Ukrajnában és Oroszországban magas a betegség prevalenciája [1]. Hazánkban a tbc incidenciája és prevalenciája is csökkenő tendenciát mutat, 2008-ban a tbc incidencia 16,0<sub>000</sub> volt [2]. Azonban a korszerűbb diagnosztikus eljárások alkalmazása, a gyógyszer-rezisztens megbetegedések számának növekedése, az immunszupprimáltak (leginkább HIV fertőzöttek) körében tapasztalható emelkedő számú megbetegedés és a tuberkulózis-kontrollra fordított kiadások miatt kifejezetten magasak a tbc-s betegek terápiájának költségei. Az ellenőrzött kezelések (DOT) bevezetése, mely azt jelenti, hogy a beteg



minden gyógyszeradagját egészségügyi dolgozó jelenlétében veszi be, jelentősen megnövelte a kórkép terápiás költségeit. Az Egészségügyi Világszervezet által – 111 ország bevonásával – készített felmérés szerint a tbc-kontrollra fordított összköltség 2009-ben 4,3 billió USA dollárba került [1].

A WHO a világszerte egyre szaporodó multirezisztens (MDR) esetek jelentőségére figyelmeztet. MDR tbc-ben a kórokozó nem érzékeny az első vonalbeli antituberkulotikumok közé tartozó izonicidre (INH) és rifampicinre (RMP) [3].

Mivel Magyarországon a gyermekkori tbc kezelésére vonatkozó költségelemzést ez idáig nem készítették, ezért vizsgálatunk célja volt felmérni a gyermekkori tuberkulózis kezelése során felmerülő direkt egészségügyi kiadásokat szolgáltatói és finanszírozói szempontból.

### Kísérleti rész

#### Vizsgálati módszer

A Pest Megyei Tüdőgyógyintézet Gyermekosztályán 2008 szeptembere és 2010 márciusa között pulmonális és/vagy extrapulmonális tbc diagnózisával kezelt gyermekek terápiája során felmerülő direkt egészségügyi kiadásokat határoztuk meg.

A betegek orvosi dokumentációjának (zárójelentés, ambuláns lap, lázlap) tanulmányozásával összegyűjtöttük a tbc-s páciensek gyógyszerelésére, diagnosztikai beavatkozásaira és az ambuláns vizitekre vonatkozó adatait.

A költségek elemzésénél, a közvetlen egészségügyi kiadásokat a kezelés évének megfelelő bruttó áron vettük figyelembe.

Az egészség-gazdaságtani elemzések készülhetnek finanszírozói és társadalmi nézőpont szerint [4]. Egy betegség terápiája során adódó költségeket feloszthatjuk egészségügyön belüli és nem egészségügyi kategóriára, ezeken belül is direkt és indirekt alcsoportra [4, 5, 6, 7] (I. táblázat).

#### Direkt egészségügyi kiadások meghatározása

A diagnosztikus beavatkozások és az ambuláns vizitek költségét a következő módszer szerint számítottuk ki: Az adott diagnosztikus beavatkozásért járó pontszámot az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) járóbeteg-szakellátási szabálykönyve alapján azonosítottuk. Majd az OEP honlapján elérhető alapidj táblázatból, a tárgyév adott hónapjában a járóbeteg-ellátásban a finanszírozó által meghatározott 1 pont forint értékével (1,46 Ft ill. 1,60 Ft) megszoroztuk (pontszám x alapidj) [8].

Az adott betegre fordított gyógyszerkiadásokat, a páciens orvosi dokumentációja alapján nyert gyógyszer-felhasználási adatok és az intézeti gyógyszerterápiától kapott adott tárgyévi beszerzési bruttó ár alapján számoltuk.

A speciális tuberkulocid fertőtlenítőszeres költséget, az adott évi osztályos felhasználás alapján szintén az intézeti gyógyszerterápiától kapott adott tárgyévi beszerzési bruttó ára szerint határoztuk meg.

A hotelköltséget, mely magában foglalja az étkezési költséget és a közüzemi díjakat (csatorna, víz, villany, személyszállítás, mosoda, portaszolgálat stb.), az intézményi gazdasági osztálytól kapott közvetett osztályos költségek révén számoltuk.

A dolgozói béreket a hivatalos közalkalmazotti bértábla alapján vettük figyelembe.

#### Finanszírozás

A tuberkulózis finanszírozásának pontos kiszámításához, az OEP honlapján elérhető Besorolási kézikönyv a homogén betegcsoportok (HBCs) képzéséhez HBCs 5.0 segédanyag segítségével határoztuk meg a diagnózishoz tartozó HBCs súlyszámot [9] (II. táblázat). Ezután az OEP alapidj táblázata alapján az adott év adott hónapjára vonatkozó országos aktív alapidjat (146 000 Ft ill. 150 000 Ft) kerestük ki. A súlyszám és az országos alapidj (Ft) szorzatából megkaptuk a finanszírozó által tbc-s beteg után kifizetett összeget forintban kifejezve.

I. táblázat

Költség típusok felosztása

	Egészségügyi költségek	Nem egészségügyi költségek
Direkt	Gyógyszerek	Utazás
	Kórházi kezelés, diagnosztika, bér	Táppénz
	Alapellátás	Otthoni ápolás
	Kórházi ápolás, étkezés, rezsi	
Indirekt	Nyert életévek miatti többletköltség	Családtagok munkakiesése
		Korai halálozás társadalmi vesztesége



II. táblázat

## Aktív fekvőbeteg-ellátás

Kórkép	Súlyszám	Alsó határnap	Felső határnap
Gümőkór polirezisztens kórokozóval	9,32153	61	227
Gümőkór	1,41853	12	55
Mikroszkóposan Koch pozitív gümőkór	1,83221	6	55

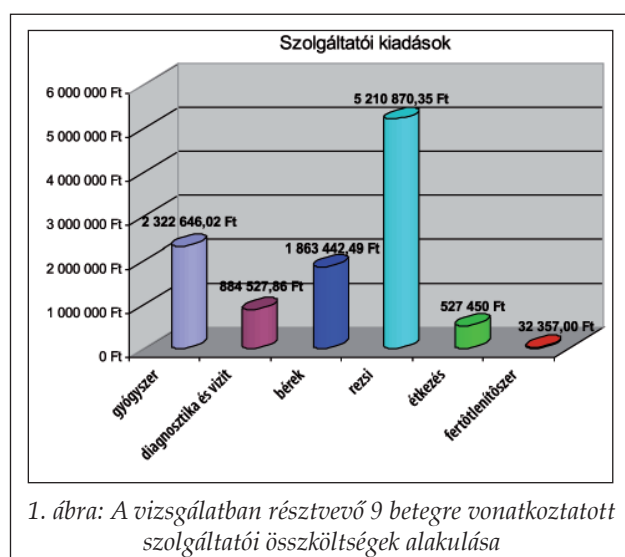
III. táblázat

## A betegek megoszlása

Betegek megoszlása	Betegszám (n)	%
Nem		
fiú	2	22,23
lány	7	77,78
Bevándorló	2	22,23
Kontakt	3	33,34
MDR tbc	2	22,23
Nem gyógyszer-rezisztens tbc	7	77,77
Extrapulmonális tbc	6	66,67

## Eredmények

**Eredmények értékelése:** Az adatok kiértékelése Microsoft Excel és Statistical Programme for Social Sciences (SPSS) 16.0 statisztikai program segítségével történt.



A vizsgálati időszakban 9 páciensnél ( $n = 9$ ) diagnosztizáltak tbc-t. A gyermekek átlagos életkora:  $11, 17 \pm 6,34$  év volt. A legfiatalabb beteg a kórisme megállapításakor 7 hónapos, a legidősebb 17 éves volt. A páciensek 22,23%-a ( $n = 2$ ) bevándorló, 22,23%-a ( $n = 2$ ) MDR tbc-ben szenvedő, 62,5%-a ( $n = 5$ ) kontakt, 33,34%-a ( $n = 3$ ) egyéb alapbetegségben is szenvedő beteg volt. A gyermekek 2/3-ánál ( $n = 6$ ) extrapulmonális manifesztáció jelentkezett (III. táblázat).

A kilenc betegre vonatkoztatott szolgáltatói összköltségeket az 1. ábra prezentálja. A tbc kezelésének kórházi kiadásai közül a legtöbbet a – közüzemi számlákat és étkezést magában foglaló – rezsiköltségekre fordították (5 210 870 Ft). Ezt követte a gyógyszerek ára (2 322 646 Ft) és a bérék költsége (1 863 442 Ft). A kilenc beteg kezelése során felmerült direkt egészségügyi kiadások összege: 10 824 993 Ft.

A finanszírozás és a szolgáltatói kiadások közötti deficit jelentős, melynek összehasonlítását MDR tbc és nem MDR tbc esetében a IV. táblázat mutatja be.

A betegek életkorára, alapbetegségére vonatkozó adatokat, fekvőbeteg ellátásuk időtartamát, a kórház költségeit és a HBCs alapján a finanszírozótól az adott gyermek után megkapott aktív ellátási díj összegét az V. táblázat foglalja össze.

## Következtetések

A gyermekkori tuberkulózis kezelése szempontjából országos központként működő Pest Megyei Tüdőgyógyintézet Gyermeosztályán a feldolgozott másfél éves intervallumban kilenc gyermeknél

IV. táblázat

## Szolgáltatói költségek és a finanszírozás között jelentkező különbségek

	Kórház	Finanszírozó (HBCs)
Ápolási nap nem MDR tbc	20-162 nap átlag: 94,57 nap	12-55 nap normatív: 22 nap
Ápolási nap MDR tbc	109-198 nap átlag: 153 nap	61-227 nap normatív: 138 nap
Átlag költség nem MDR tbc ( $n=7$ )	896 554 Ft	212 797 Ft
Átlag költség MDR tbc ( $n=2$ )	2 295 497 Ft	805 513 Ft

V. táblázat

## Szolgáltatói költségek és finanszírozás

	Dg.	Életkor	Kontakt	Alapbetegség	Ápolási nap	Szolgáltatói költség	HBCs
1. beteg	Tuberculosis pulm. Gonitis tuberculosa	12 év	-	Haemophilia A Hepatitis C	162 nap	<b>1 515 309 Ft</b>	212 797 Ft
2. beteg	Tuberculosis pulm. Lymphadenitis tuberculosa	17 év	+	-	66 nap	759 268 Ft	212 797 Ft
3. beteg	Tuberculosis pulm. Tbc urogenitale	11 év	+	-	128 nap	<b>1 181 708 Ft</b>	212 797 Ft
4. beteg	Bronchoadenitis tuberculosa	11 hó	-	Dongaláb Mentalis retardatio Obstruktív alvási apnoe syndr. Pectus excavatum	109 nap	969 043 Ft	212 797 Ft
5. beteg	Tbc urogenitale	11 év	-	Hörgőelozslási zavar	20 nap	249 390 Ft	212 797 Ft
6. beteg	Tuberculosis pulm.	16 év	+	-	66 nap	612 793 Ft	212 797 Ft
7. beteg	Tuberculosis pulm.	16 év	-	-	111 nap	988 366 Ft	207 105 Ft
8. beteg	Lymphadenitis tuberculosa <b>MDR tbc</b>	7 hó	+	-	198 nap	<b>1 900 085 Ft</b>	212 797 Ft
9. beteg	Tuberculosis pulm. <b>MDR tbc</b>	16 év	+	-	99 nap	<b>2 649 031 Ft</b>	1 398 229 Ft

került megállapításra tbc diagnózisa. Öt beteg környezetében felderíthető tbc-s megbetegedés, ami a kontakt-szűrés jelentőségére figyelmeztet.

Két páciens menekült státuszban volt kezelése időtartama alatt, mely a behurcolt esetek jelentőségére, a bevándorlók szűrővizsgálatára hívja fel a figyelmet.

## Szolgáltatói költségek

Szolgáltatói szemszögből vizsgálva, az osztályon kezelt kilenc tbc-s gyermek direkt egészségügyi összköltsége 10 824 993 Ft. Legtöbbet a rezsiköltségre fordítottak, ezt követték a gyógyszerekre, humán erőforrásra, diagnosztikára és ambuláns vizitre, végül az étkezésre irányuló kiadások. Legkevesebbet a speciális tuberkulocid fertőtlenítőszerre költött az osztály. Hasonló eredményt találtak Wurtz és munkatársai, az USA-ban készített

tbc költségelemzésükben, ahol szintén a fekvőbeteg-ellátás során jelentkező hotelköltségek bizonyultak a legjelentősebbnek [10].

Vizsgálatunk során bebizonyosodott, hogy a tbc-s betegek ellátása komoly költségterhelést okoz a szolgáltató számára, azonban a finanszírozó nem kellő mértékben ellensúlyozza a fellépő hiányt.

## Pulmonális tbc

Egyszerű pulmonális tbc-t két beteg esetében állapítottak meg: sem gyógyszer-rezisztencia, sem extrapulmonális manifesztáció nem jelentkezett (V. táblázat, 6. és 7. beteg). Kezelésük kórházi költsége átlagosan 800 ezer forintnak megfelelő összegbe került. A finanszírozó ezen betegek ellátása után 212 797 Ft-ot, ill. 207 105 Ft-ot térített. A normatív díj – a két beteg esetében – nem a súly-

szám módosítása miatt különbözik, hanem abból adódott, hogy az utóbbi páciens 2010 márciusában távozott az osztályról és 2010 február óta a fekvő-beteg-ellátásban az országos aktív alapidját 150 ezer Ft-ról 146 ezer Ft-ra mérsékeltek.

#### *Alapbetegség és extrapulmonális manifestáció*

A gyermekek 2/3-ánál extrapulmonális tbc-t diagnosztizáltak, két betegnél pedig MDR tbc-t azonosítottak. A költségadatokat elemzése során jelentős (1 millió forint feletti) költség-kiugrást tapasztaltunk azon betegeknél, akiknél pulmonális tbc mellett gyógyszer-rezisztens tuberkulózist, vagy tüdön kívül előforduló tbc-t diagnosztizáltak. Hasonló eredményre jutottak *Kik és munkatársai*, akik a hollandiai tbc-s bevándorlók kezelésének direkt és indirekt költségeit vizsgálva, azt találták, hogy az extrapulmonális tuberkulózis gyógyítása költségesebb, mint a pulmonális tuberkulózis [11].

Extrapulmonális manifestáció és súlyos alapbetegség együttes fennállása további ápolási időt meghosszabbító és költségnövelő tényező, akár hétszeres költség-többletet eredményezhet a szolgáltató számára (V. táblázat, 1. beteg). Az általunk feldolgozott esetek között szerepelt annak a hemofiliás, térdízületi tbc-ben szenvedő fiúnak a kezelése, aki ellátása során kétszer részesült faktorpótlásban az osztályon, melynek egyszeri adagja 97 889 Ft-ba kerül. A tuberkulózis diagnózis alapján térített normatív díj, annyit tett ki, amennyibe a két faktorpótlás került. Ez az eset is azt jelzi számunkra, hogy lényeges szempont lenne a finanszírozás során az alapbetegség figyelembevétele.

#### *Multidrog-rezisztens tbc*

A multidrog-rezisztens esetek kezelése nem csupán új terápiás kihívást jelent az orvosok számára, hanem jelentősen megnöveli az ápolási időtartamot és költségnövekedést is okoz. MDR tbc kezelése – a nem gyógyszer-rezisztens esetekhez képest – átlagosan másfélszeresére növeli a kórházi fekvőbeteg-ellátás időtartamát, két és félszeresére a terápia költségeit.

A szükséges kórházi bennfekvés időtartamát és a valós terápiás szolgáltatói költségeket összehasonlítva, a finanszírozó által ideálisnak tartott átlagos ápolási időtartammal, és a HBCs súlyszámok alapján térített normatív díj összegével, jelentős aránytalanságot találtunk. Átlagosan a nem MDR tbc-ben szenvedő betegek ápolási ideje és kezelésének költsége több mint négyszerese a finanszíro-

zó által normatívnak megállapított ápolási naphoz és térítési díjhoz képest. MDR tbc esetében átlagosan közel háromszoros többletkiadás jelentkezik a szolgáltatónál, azonban a finanszírozó által meghatározott felső határnap tarthatónak bizonyult.

A multidrog-rezisztens tbc-s betegek finanszírozása során több probléma is felismerhető. A fekvőbeteg-ellátás finanszírozásának alapját szolgáló homogén betegcsoportokon belül nem létezik MDR tbc kategória, helyette polirezisztens alcsoport szerepel. A polirezisztens kategória 6,5-szer többet térít a kórháznak (1 398 229 Ft), mint a tüdőgümőkór csoport (212 797 Ft). Azonban a szigorú kritériumok miatt nem mindegyik MDR tbc sorolható be ebbe a kategóriába, még akkor sem, ha bizonyítottan multidrog-rezisztens a kórokozó.

A polirezisztens csoportba sorolás feltétele, legalább 20 napig két különböző antituberkulotikum használata a következők közül: para-amino-szalicilsav (PAS), rifabutin, ofloxacin, ciprofloxacín, amikacin, cikloszerin.

Vizsgálatunkban az MDR tbc-s betegek kezelése 2-2,5 millió Ft-ba került. Azonban csak az egyik gyermek után kapta meg a szolgáltató az emelt térítési díjat, mivel a másik beteg gyógyszerei alapján nem tudták besorolni a polirezisztens csoportba. Így az ő esetében csak az egyszerű tüdőgümőkórért járó összeget fizette ki a finanszírozó, ezzel kilencszeres többletkiadást okozva a kórháznak.

#### *Gyermekek, mint speciális tényező*

Nem tűnik reálisnak az a finanszírozási eljárás, hogy a gyermekkori tbc kezelése után megállapított normatív díj megegyezik a felnőtt tbc-s betegek kezelése után finanszírozott összeggel. Könnyű belátni, hogy egy tbc-ben szenvedő csecsemő fekvőbeteg-ellátásának ideje hosszabb időt vesz igénybe, mint egy középkorú vagy fiatal 18 év feletti tüdőgümőkóros felnőtté. A gyógyszerelés kihívásai, ápolási teendők miatt a hosszabb kórházi gondozás többletkiadást is eredményez a 18 év feletti tbc-s felnőtt kórházi kezeléséhez képest, aki esetleg rövidebb fekvőbeteg-ellátást követően, gyógykezelését járóbeteg-ellátás keretében, ellenőrzött gyógyszerbevitel (DOT) mellett folytatja.

#### *Finanszírozó*

Jelenleg a finanszírozó azzal tudja kompenzálni a szolgáltatót, ha az általuk meghatározott felső határnapot meghaladja az adott páciens ellátása, hogy a hátralévő ápolási napokra – hosszú ellátási

esetként – napidíjat számolhat el a kórház, ami a krónikus alapidíj 75%-a (hosszú nap x krónikus alapidíj x 0,75) [9]. Azonban ezt a díjat csak akkor kaphatja meg az intézmény, ha rendelkezik krónikus fekvőbeteg osztállyal. Ismerve a kórházak gazdasági helyzetét, kevés intézmény tud a fekvőbeteg-ágyszámok csökkentése mellett speciális gyermek krónikus fekvőbeteg osztályt létrehozni vagy fenntartani.

A vizsgálati eredményeket összegezve megállapítható, hogy a gyermekkori tbc csökkenő prevalencia mellett jelentős szolgáltatói kiadásokat eredményez. Az extrapulmonális tbc és alapbetegség együttes fennállása 3–7-szeres többletköltséget jelent, ahhoz képest, amennyit a finanszírozó térít ezen páciensek ellátása után a kórház számára.

100 nap feletti fekvőbeteg-ellátás esetén 4,5-9-szeres költségnövekedést könyvelhet el a szolgáltató.

A multidrog-rezisztens esetek polirezisztens kategóriába sorolása a gyakorlatban nehezen alkalmazható, mely akár 9-szeres többletkiadás okozhat a kórház számára.

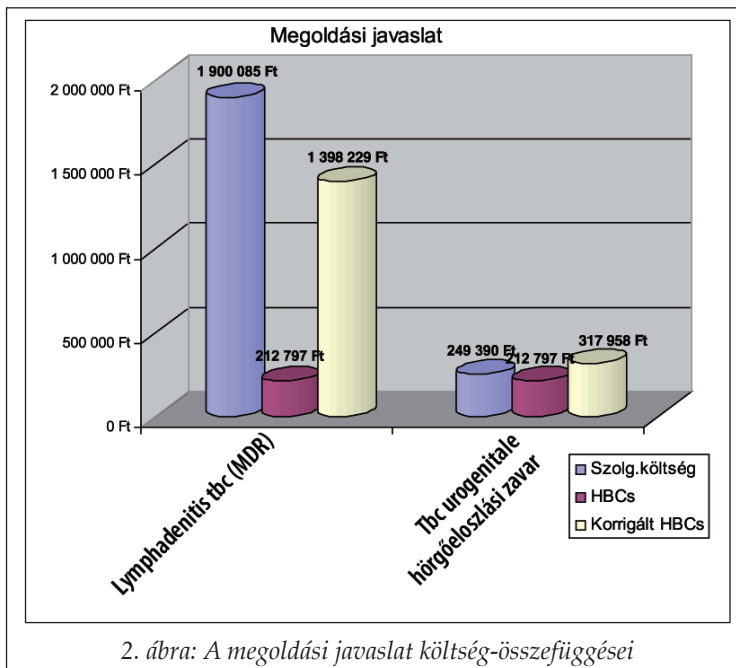
### Megoldási javaslat

A gyermekkori tuberkulózis kezelésének finanszírozása során a szolgáltatók ráfordítása és a finanszírozó térítése között jelentős különbségek adódhatnak. Ezen kórkép esetében megfontolandó lenne a finanszírozás újragondolása.

Megoldás lehetne, ha az extrapulmonális manifesztáció után is megkapná a szolgáltató a normatív díjat. Ha a finanszírozó szigorú diagnosztikai kritériumok mellett térítené meg az extradíjat, úgy az esetleges visszaélések is kizárhatók lennének. Ilyen módon a szolgáltató kiadásai mérséklődnek és a finanszírozónak sem okozna tömeges költségnövekedést (II. ábra).

Hasonló elven, a súlyos – tbc kezelése során bizonyítottan többletkiadást eredményező – alapbetegségek utáni normatív díj térítése is alternatíva lehetne. A MDR tbc-s betegek polirezisztens kategóriába sorolásának módosítása, szakmai kollégium bevonásával sürgető feladat.

Eredményeink alapján a tbc kezelése gyermekkorban hosszas kórházi tartózkodással jár, ami növeli az ápolás költségeit. Ezért fontos szempont az életkor figyelembevétele.



2. ábra: A megoldási javaslat költség-összefüggései

A finanszírozó részéről jelenleg is van lehetőség olyan intézkedésekre, melyek kompenzálják a tbc ellátásának magas szolgáltatói költségeit. A HBCs-n belül külön finanszírozási kategória a hosszú ellátási eset. A szabályok megengedik a hosszú időtartamú aktív ellátást [9]. Abban az esetben, ha az ápolás időtartama meghaladja a felső határnapot, a szolgáltató megkapja az adott betegségért járó HBCs teljes díját és azonfelül napi díj számolható el, ami a krónikus alapidíj 75%-át foglalja magába. Ehhez azonban az adott szolgáltatónak kellene biztosítania a hosszú ellátáshoz szükséges krónikus osztályt.

A szolgáltató és a finanszírozó közös érdeke, ha egy gyermeknél felmerül a tbc gyanúja, vagy diagnózis, akkor a beteg minél korábban kerüljön a célra kijelölt, szakellátó intézménybe, így a rezisztens esetek száma és a megnövekedett ápolási időtartam is mérsékelhető. Ha a finanszírozó a tüdőgümőkór diagnózis után csak a speciális centrumoknak térítené a normatív díjat, azzal elősegítené a centralizált ellátás megvalósulását és az extrapulmonális esetek, alapbetegség finanszírozásából adódó többletköltségek is megtérülnének, hosszú távon.

### Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket szeretnék kifejezni Gyalainé Oláh Éva intézeti főgyógyszerésznek és Tiszai Károlyné pénzügyi osztályvezetőnek a vizsgálat során nyújtott segítségükért.

## IRODALOM

1. WHO: Global tuberculosis control. Epidemiology, strategy, financing: 7-15. WHO report 2009.
2. A pulmonológiai hálózat 2008. évi epidemiológiai és működési adatai <http://www.koranyi.hu/> [2010.01.18.]
3. Magyar P., Somoskövi Á.: Pulmonális és extrapulmonális tuberkulózis. Medicina, Budapest, 2007. 90-91. old.
4. Kaló Z., Inotai A.: Költségek mérése. In: Kaló Z., Inotai A., Nagyjánosi L.: Egészség-gazdaságtani fogalomtár I. Egészségügyi technológiák gazdasági elemzése. Professional Publishing Hungary Kft., Budapest, 2009. pp. 89-91.
5. Gulácsi L., Rutten, F., Koopmanschap, M. A.: Költség-számítás. In: Gulácsi L.: Egészség-gazdaságtan. Medicina, Budapest, 2005. pp. 191-265.
6. Szende Á.: Az eljárások gazdasági értékelése. In: Vincze Z., Kaló Z., Bodrogi J.: Bevezetés a farmakoökonómiába. Medicina, Budapest, 2001. pp. 101-117.
7. Kerpel-Fronius S.: Gyógyszer-gazdaságtani vizsgálatok. In: Kerpel-Fronius S., Gyires K., Fürst Zs.: Farmakológia és farmakoterápia. II. Farmakoterápia. Medicina, Budapest, 2008. pp.55-58.
8. Szabálykönyv a járóbeteg-szakellátás tevékenységi kódlistájának alkalmazásáról <http://www.gyogyinfok.hu/magyar/szabalykonyv.html> [2009. 11. 06]
9. Besorolási kézikönyv a homogén betegcsoportok képzéséhez. HBCS 5.0 [http://www.gyogyinfok.hu/magyar/fekvo/hbcs50/konyv/valtozasok/HBCS50\\_besorolo\\_20100119.pdf](http://www.gyogyinfok.hu/magyar/fekvo/hbcs50/konyv/valtozasok/HBCS50_besorolo_20100119.pdf) [2010. 02. 08.]
10. Wurtz, R., White, W. D.: Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 3(5), 382-387 (1999)
11. Kik, S. V., Olthof S. P. J., de Vries J. T. N., Menzies D., Kintler N., van Loenhout-Rooyakkers J., Burdo C., Verver S.: BMC Public Health 9(283), 1-9 (2009)

[Érkezett: 2010. május 28.]



### Helyesbítés

Az Acta Pharmaceutica Hungarica ezévi első számában

– *Marosi Attila, Szalay Zsófia és Demeter Ádám*: Szilárdfázisú NMR spektroszkópia és gyógyszerészeti alkalmazása c. közleményének 18. oldalán közölt hivatkozási adatai helyesen: Acta Pharmaceutica Hungarica 80. 18–45. 2010.; a 22. oldal baloldali hasáb első mondata helyesen: „Axiális szimmetria estén ( $\eta_{CS} = 0$ ,  $\delta_{CS} \neq 0$ ) a 4. egyenlet egyszerűsödik és a kémiai eltolódás orientációját csak a dipoláris csatolásnál is látott ( $3\cos 2\theta - 1$ ) tag írja le.”;

– *Inotai András, Rojkovich Bernadette, Mészáros Ágnes*: Orális nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek felhasználásának vizsgálata a Budai Irgalmasrendi Kórház II. Reumatológia Osztályának rheumatoid arthritises betegei között c. közleményének 47. oldalán közölt hivatkozási adatai helyesen: Acta Pharmaceutica Hungarica 80. 47–54. 2010.



## A terápiahűség egészség-gazdaságtani szempontjai

ÁGH TAMÁS\*, MÉSZÁROS ÁGNES

Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet 1092 Budapest Hőgyes Endre u. 7-9.  
Levelezési cím: agh.tamas@t-email.hu

### Summary

Ágh, T., Mészáros, Á.: *Pharmacoeconomic impact of compliance*

Medication compliance has important consequences for clinical outcome and for health care costs. From the perspective of the pharmaceutical industry and the health-care provider it is necessary to incorporate non-compliance into pharmacoeconomics evaluations. The aim of the review was to give an overview of the pharmacoeconomics importance of medication compliance. The impact of non-compliance on health care costs and quality of life, as well as the cost-effectiveness of compliance and compliance enhancing interventions were evaluated. In summary, there is a clear need for more research on the field of non-compliance to find out more about the pharmacoeconomic impact of medication taking behaviour.

**Key-words:** compliance, adherence, cost, quality of life.

### Összefoglaló

A csökkent terápiahűség klinikai és gazdasági szempontból is kiemelt jelentőséggel bír. Az egészségügyi finanszírozók és a gyógyszergyártók számára egyaránt fontos a beteg-együttműködés mértékének egészség-gazdaságtani elemzésekben történő figyelembe vétele. Összefoglaló közleményünk áttekintést ad a gyógyszeres terápiahűség egészség-gazdaságtani szempontjairól. Külön foglalkozunk a compliance-nek az egészségügyi költségekre és a életminőségre gyakorolt hatásával, valamint a beteg-együttműködés és a compliance-et javító beavatkozások költség-hatékonyság elemzésével. Összefoglalva, a jövőben további vizsgálatok szükségesek a beteg-együttműködés területén, hogy jobban megismerjük a compliance egészség-gazdaságtani hatásait.

**Kulcsszavak:** compliance, adherence, költség, életminőség.

A hiányos beteg-együttműködés jelentős probléma a krónikus betegségek gyógyszeres kezelésében [1]. Hatása klinikai és gazdasági szempontból is lényeges. A klinikai vizsgálatokban, optimális körülmények között elért gyógyszerhatásosság (efficacy) gyakran meghaladja a mindennapi élet körülményei között alkalmazott terápia hatékonyságát (effectiveness) [2]. Ez a különbség részben a nem előírászerű gyógyszerhasználatra vezethető vissza. A nem megfelelő beteg-együttműködés mértéke mellett a gyógyszeres terápia teljes haszna nem realizálható [3]. Krónikus belgyógyászati megbetegedések esetén a betegek a terápiásan javasolt gyógyszereknek csupán 76%-át alkalmazzák előírászerűen [4].

A csökkent terápiahűség egészség-gazdaságtani szempontból a gyógyszergyártók és az egészségügyi finanszírozók számára más-más miatt fontos. A gyógyszeripari innovációban a compliance termék-differenciáló tényezőként jelenik meg, a jobb beteg-együttműködés versenyelőnyt jelent. Egyre több kombinációs, illetve elnyújtott hatástartamú gyógyszer kerül forgalomba, melyek compliance előnyükből következően az azonos hatóanyag-tartalmú versenytársaiknál klinikailag eredménye-

sebbek, költség-hatékonyabbak [5]. A csökkent beteg-együttműködés generálta költségterhek miatt az egészségügyi finanszírozók gyógyszerár-támogatási rendszere átalakulóban van. A finanszírozók számára egy készítmény önmagában nem képez értéket, csupán akkor, ha a valódi életben is képes terápiás eredmények elérésére, melynek alapfeltétele a megfelelő szintű beteg-együttműködés. A nemzetközi és a hazai gyógyszerár-támogatási gyakorlatban megjelentek az általánosan használt dobozonkénti, illetve határértékhez kötött támogatás-volumen-szerződések mellett a terápia-eredményességre vagy beteg-együttműködést fokozó tevékenységre vonatkozó kritériumokat tartalmazó szerződések, melyek a pénzügyi kockázat megosztásán túl szigorú szakmai megfontolásokat is tartalmaznak. Ezen szerződések célja az új, magas költségű, innovatív terápiák befogadásával kapcsolatban jelentkező eredményességi és pénzügyi kockázatok szakmai elvű megosztása az egészségbiztosító és a gyártók között. A compliance-alapú ártámogatási szerződésben a gyártók befizetési kötelezettsége a kezeléshez kapcsolódóan biztosított, beteg-együttműködést fokozó tevékenység szerződésben rögzített kritériuma-

inak elmaradása esetén kerül megállapításra [6]. A fentiek megerősítik, hogy az egészségügyi finanszírozók és a gyógyszergyártók számára is kulcsfontosságú a beteg-együttműködés mértékének figyelembevétele az egészség-gazdaságtani elemzésekben.

### A beteg-együttműködés alapfogalmai: adherencia, compliance, perzisztencia

Ma már több mint 30 éve annak, hogy Sacket és Haynes [7] leírta a compliance fogalmát a betegek terápiahűségének jellemzésére. Azóta a beteg-együttműködés definiálására több kifejezés is elterjedt. Az így kialakult alapfogalmak értelmezése a témában megjelent közleményekben nem egységes. Ez számos nehézséget vet fel az egyes tanulmányok eredményeinek összehasonlításában. Az elmúlt években több jelentős szervezet (WHO, ISPOR – *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) is felismerte a fenti problémát és megpróbálták standardizálni a beteg-együttműködés alapfogalmait.

A beteg-együttműködést vonatkoztathatjuk csupán a gyógyszeres terápia betartására, tágabb értelemben azonban magába foglal számos egyéb, egészséggel kapcsolatos magatartást is. A WHO definíciója is ezt az átfogóbb szemléletet tükrözi. A WHO az adherencia kifejezést használja általános fogalomként a beteg-együttműködés jellemzésére.

**Adherencia:** az egyén terápiás magatartásának – gyógyszereszedés, diétabetartás és/vagy életmódváltoztatás – az egészségügyi ellátást nyújtó (az egyén által elfogadott) ajánlásaival való összhangja [1].

A beteg-együttműködés leírására szolgáló másik két fontos fogalmat a compliance-t, valamint a perzisztenciát az ISPOR nevezéktana alapján ismertetjük [8] (1. ábra). A fenti fogalmak bemutatása előtt fontos megjegyezni, hogy az alábbi mérő-

számok a beteg-együttműködést csupán a farmakoterápia szempontjából jellemzik.

**Compliance:** kifejezi, hogy a beteg mennyiben tartja be a javasolt gyógyszer(ek) dózisát és azok alkalmazási gyakoriságát; a gyógyszereszedés pontosságáról ad felvilágosítást. Számos olyan gyógyszeres terápiahűséget vizsgáló közleménnyel találkozhatunk, amiben a compliance helyett az adherencia fogalmát használják. Az ISPOR gyógyszeres terápiahűség jellemzése esetén szinonimaként jelöli meg a fenti két kifejezést.

**Perzisztencia:** a gyógyszeres kezelés hosszát fejezi ki. A gyógyszereszedés minőségének idődimenzió-mutatója.

A gyógyszeres terápiahűség jellemzése korrekt módon csak a compliance és a perzisztencia együttes meghatározásával lehetséges, hiszen a gyógyszeres kezelések esetében a terápia pontos betartása, valamint a terápia hossza egyaránt fontos.

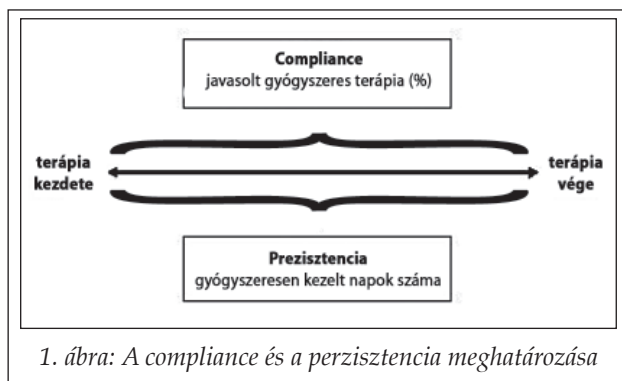
### Módszerek a gyógyszerhasználat mértékének megítélésére

A betegek gyógyszereszedési szokásairól több módon nyerhetünk információt. A különböző mérési lehetőségek közül az előnyök és hátrányok mérlegelésével választható ki az adott vizsgálatnak leginkább megfelelő módszer.

Interjúk, kérdőívek, betegnaplók segítségével maguktól a betegektől nyerhetünk adatokat a terápiahűségről. Az így kapott információ minősége nem mindig megfelelő. A páciens gyakran túlbecsüli saját terápiahűségét, a betegek felelőssége pedig további torzító tényező. Orvos-beteg interjú során a beteg hajlamos az orvos elvárásainak megfelelő választ adni. Előnye, hogy viszonylag egyszerű. Ugyanakkor időigényes a páciensek, valamint az egészségügyi dolgozók számára egyaránt.

A vényfelírási és -kiváltási adatokat tartalmazó elektronikus adatbázisok retrospektív elemzéséből is következtethetünk a beteg-együttműködés mértékére. A módszer olcsó és gyors. Azonban a kiváltott vény egyáltalán nem garantálja a gyógyszer tényleges, orvosi utasításoknak megfelelő alkalmazását.

A tablettaszámlálás (*pill count*) a klinikai vizsgálatokban gyakran alkalmazott módszer a gyógyszereszedés monitorozására. A betegek adott mennyiségű gyógyszert tartalmazó fiolát kapnak a vizitek során, majd megkérlik őket, hogy következő alkalommal hozzák magukkal azt. Ekkor megszámolják a megmaradt tablettákat és ebből követ-



1. ábra: A compliance és a perzisztencia meghatározása

keztetnek a beszedett gyógyszer mennyiségre. A módszer egyszerű, de itt sem biztos, hogy minden hiányzó tablettát bevett a beteg.

A mikroprocesszorral ellátott gyógyszerdobozok használatával (elektronikus gyógyszerbevitel monitorozás – *Medication Event Monitoring System*) nemcsak a gyógyszer mennyiségére, hanem a gyógyszer feltételezett bevitelének időpontjára is kapunk adatokat.

Rendkívül megbízható információt nyújt a közvetlen megfigyelésen alapuló módszer (*directly observed therapy*). A módszer költséghatékonyasága kérdéses. Olyan gyógyszeres terápia esetén alkalmazzák, melyeknél a beteg-együttműködés különösen fontos (pl.: antituberkulotikus terápia).

A fenti módszereken túl a beteg-együttműködés mértéke megbecsülhető a gyógyszerek plazmaszintjének meghatározása, a gyógyszerhatás, illetve a gyógyszer-mellékhatás monitorozása révén [2].

#### *A beteg-együttműködés mérőszámai*

A beteg-együttműködés körébe tartozó fogalmak közül a compliance és a perzisztencia számszerűsíthető.

A compliance meghatározására használt mérőszámok [8, 9]:

- *Medication possession ratio* (MPR): vényre felírt gyógyszeradagok száma napokban / a két egymást követő vénykiváltás között eltelt napok száma. Ez az egyik leggyakrabban alkalmazott compliance mérési mód. Általában a beteget 80% feletti compliance (MPR) érték felett tekintik együttműködőnek.
- *Continuous measure of adherence* (CMA): az MPR meghatározása több egymást követő vénykiváltás során.
- *Continuous measure of medication gaps* (CMG): a vény ki nem váltásából adódó gyógyszermentes „résnapok” száma a vizsgált időszak alatt / a vizsgált időszak első illetve utolsó vénykiváltása között eltelt napok száma. A „résnapok” száma a vizsgált időszak alatt, a késői illetve korai vénykiváltásból adódóan lehet pozitív illetve negatív érték is.
- *Proportion of days covered* (PDC): a gyógyszeresen kezelt napok száma a vizsgált időszakban / a kezelés hossza napokban. A PDC számlálójának számításánál standardizált napi terápiás dózist [a WHO által meghatározott (<http://www.whooc.no/atcddd/>)] használnak. Nevezője általában az adott betegség kapcsán fontos időinter-

vallum, és az adott vizsgálatban minden betegnél ezzel az adott értékkel számolnak.

A perzisztencia meghatározásának módjai [8, 10]:

- *Anniversary model*: a beteg együttműködőnek tekinthető, amennyiben egy év után ( $\pm 30$  nap) is kiváltja a vizsgálat során monitorozott gyógyszerét.
- *Minimum-refills model*: a gyógyszeresedés perzisztens, amennyiben a beteg éves szinten egy előre meghatározott számú vényt kivált. A vénykiváltások között eltelt időt a modell nem veszi figyelembe.
- *Proportion of days covered* (PDC): a fenti mérőszámot a perzisztencia meghatározására is használják. Nem perzisztens a terápia, amennyiben a gyógyszeresen kezelt napok száma a vizsgálati idő alatt nem ér el egy előre meghatározott, betegségenként változó szintet.
- *Refill-sequence model*: a perzisztenciát időintervallumban adja meg; a gyógyszeresedés kezdetétől annak elhagyásáig eltelt idő. A modell alkalmazása esetén meghatároznak egy adott időintervallumot, az ún. terápiás rést (*premissible gap*), ami maximalizálja azt a két vénykiváltás közötti időt, amit még nem tekintenek a kezelés abbahagyásának.
- A perzisztencia adatokat leggyakrabban százalékosan adják meg:
  - a vizsgálati idő (általában 12 hónap) leteltével a még gyógyszert szedők százalékos aránya, ill.
  - a perzisztens napok és a vizsgálati idő százalékos aránya.

#### **A csökkent beteg-együttműködés következményei**

Egészség-gazdaságtani szempontból a non-adherence következményeit a költségekre és az életminőségre gyakorolt hatása alapján vizsgálhatjuk.

#### *A beteg-együttműködés hatása az egészségügyi költségekre*

Általánosságban azt gondolhatnánk, hogy a csökkent gyógyszeres terápiahűség azonnal és direkt módon csökkenti a gyógyszerköltségeket és hosszútávon, indirekten megnöveli az egészségügyi erőforrás felhasználást, ezáltal a kiadásokat.

A non-compliance hatása a gyógyszerköltségekre azonban nem ilyen egyértelmű. A compliance hiánya nem feltétlenül jelenti, hogy a beteg nem váltja ki az orvosa által javasolt farmakonokat.

Előfordulhat, hogy a beteg a kiváltott gyógyszereket nem szedi be, azokat felhalmozza, ez esetben a gyógyszerköltségek nem csökkennek. A non-compliance ugyanúgy jelenthet túlzott gyógyszerbevitelt is és így akár a gyógyszerköltségek növekedéséhez is vezethet [5].

Amennyiben a beteg a kivizsgálást, diagnózis felállítását követően el sem kezdi szedni a gyógyszereit, vagy nagyon hamar abbahagyja a terápiát, úgy a gyógyszeres kezelést megelőző vizsgálatok, orvosi konzultációk elvesztegetett erőforrás felhasználásnak tekinthetők [2]. Az adherencia hatása a jövőbeni egészségügyi erőforrás felhasználásra nagymértékben függ a betegségtől és az adott gyógyszer klinikai hatékonyságától [5]. Sokol és munkatársai [11] a hypercholesterinaemia, a cukorbetegség, a magasvérnyomás és a szívelégtelenség gyógyszeres compliance-ének a költségekre gyakorolt hatását elemezték retrospektív vizsgálatukban. A direkt egészségügyi költségek és a vérzsírcsökkentők, valamint az antidiabetikumok melletti compliance között szignifikáns, fordított irányú összefüggést találtak (2. ábra), míg antihipertenzív szerek esetében a fenti kapcsolat mértéke nem volt szignifikáns és szívelégtelenségben a terápiahűség nem befolyásolta az egészségügyi kiadásokat.

A non-adherence okozta költségek számításánál fontos, hogy a választott elemzési perspektíva a költségek milyen körére terjed ki. A költségeknek három típusát különböztethetjük meg: (1) direkt egészségügyi, (2) direkt nem egészségügyi és (3) indirekt költségek. A direkt egészségügyi költségek a non-adherence következtében fellépő komplikációk (mellékhatás, állapotromlás) ellátásához szükséges egészségügyi költségeket veszi számba

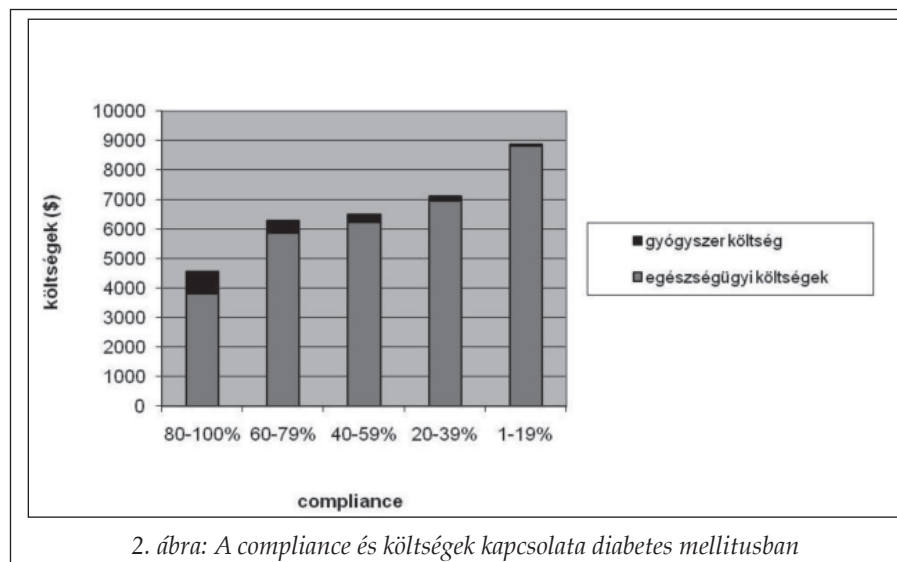
(pl.: kórházi kezelés, gyógyszerek). A direkt nem egészségügyi költségek közé a csökkent terápiahűséghez köthető, egészségügyön kívül megjelenő költségek sorolandók (pl.: házi segítségnyújtás). Az indirekt költségek alatt a hiányos beteg-együttműködés eredményeként a munkaerőpiacon való részvételben történő változás értéke értendő.

#### *A beteg-együttműködés és az életminőség kapcsolata*

A csökkent terápiahűség gazdasági következményeinek elmezéséhez az egészségnyereséget is vizsgálni kell. Annak ellenére, hogy az életminőséget és a terápiahűséget külön-külön több tanulmányban is vizsgálták, nagyon kevés olyan vizsgálatot végeztek, amiben a fenti két változó között esetlegesen fennálló kapcsolatot elemezték. A csökkent beteg-együttműködés csökkenti az életminőséget, amennyiben növeli a megbetegedés súlyosságát. Azonban javíthatja is azt, mivel a gyógykezelés korlátozhatja a beteg korábbi életmódját, esetlegesen kellemetlen mellékhatásokkal járhat. Egy jól együttműködő páciensnek a gyógyulás útjára lépve jobb az életminősége, ebben az esetben a terápia elhagyásával az életminősége átmenetileg még tovább javulhat.

Az egyes vizsgálatok eredményei nem egységesek. Az elmúlt öt évben a témában végzett kutatások közül négy esetben nem találtak összefüggést [12-15], három vizsgálatban részleges [16-18] és két kutatásban szignifikáns kapcsolatot [19-20] írtak le a compliance és az életminőség között. Az ellentmondásos eredmények adódhatnak a különböző betegpopulációból, egy adott betegpopuláción belül az eltérő gyógyszeres terápiából, illetve az eltérő beteg-együttműködést és életminőséget mérő módszerekből is.

Cote és munkatársai [21] szerint a compliance a gyógyszeres terápiának egy folyamat változója, míg az életminőség jelenti annak végső eredményét. Minden gyógyszeres kezelés először a beteg-együttműködésre hat és csak ezt követően változtatja az életminőséget. A compliance-re, illetve az életminőségre gyakorolt hatás mértéke és annak sebessége függ a vizsgálati populációtól, valamint az alkalmazott farmakoterápiától.



2. ábra: A compliance és költségek kapcsolata diabetes mellitusban



### A beteg-együttműködés egészség-gazdaságtani elemzéseiben

A csökkent terápiahűség okozta gazdasági hatások kiszámításához beteg-együttműködési, költség-, valamint eredményadatok szükségesek. A legpontosabb adatokat a direkt megfigyelésen alapuló módszerek adják. Ebben az esetben egy adott klinikai vizsgálatban kerülnek meghatározásra a fenti változók. Amennyiben a direkt vizsgálat elvégzésére nem áll mód, úgy a szükséges adatok korábbi vizsgálatok eredményeiből is kinyerhetők, ha történtek ilyen irányú kutatások. A beteg-együttműködés témakörben végzett vizsgálatok száma alacsony, ami az adatgyűjtés során nehézségeket okozhat. A különböző forrásokból származó bemeneti adatok összegzését segítik az egészség-gazdaságtani modellek, melyek az egészségügyi technológia-elemzésben egyre fontosabb szerepet töltenek be.

A Markov-modell [22], mint egészség-gazdaságtani modellezési technika jól alkalmazható a gyógyszeres terápiahűség gazdasági hatásainak becslésére. Cherry és munkatársai [23] a vérnyomás- és lipidcsökkentő kezelés melletti compliance-nek az egészségügyi költségekre, a morbiditásra és a mortalitásra gyakorolt hatását elemezték. Vizsgálatukban Markov-modell (3. ábra) illetve Monte Carlo mikroszimuláció segítségével hasonlították össze az ideális (PDC  $\geq$  80%) és a valós életben tapasztalható beteg-együttműködés költségekre, valamint klinikai

eredményekre gyakorolt hatását. Az átlagos túlélési idő és a cardiovascularis események száma pozitív irányú összefüggést mutatott a compliance mértékével (I. táblázat). Összehasonlítva a nem megfelelő szintű és az optimális mértékű beteg-együttműködés gazdasági következményeit, a megnyert életéveket tekintve a non-compliance miatti inkrementális költség-hatékonysági növekmény 22121 \$/év volt. A kapott eredmények alapján megállapítható, hogy szuboptimális beteg-együttműködés mellett a klinikai vizsgálatokban elért egészségnyereségnek csupán 50%-a realizálható.

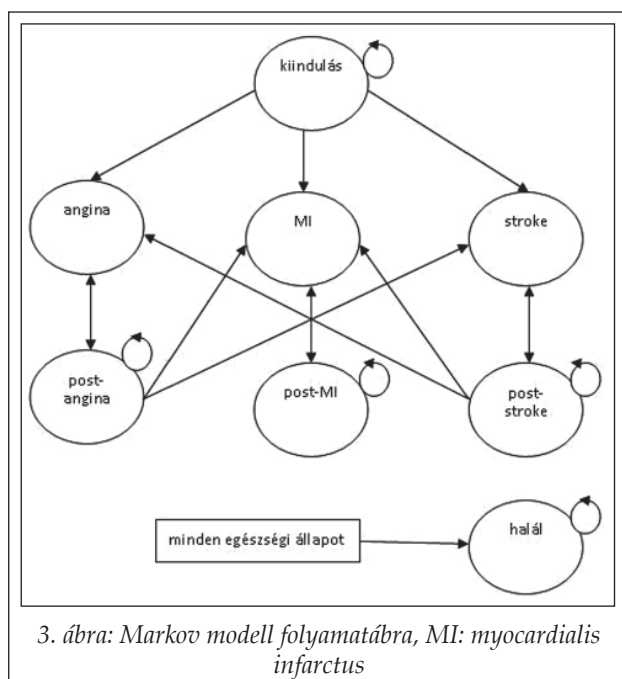
A non-compliance gazdasági, valamint klinikai eredményekre gyakorolt hatását figyelembe véve a jövőben egyre nagyobb hangsúlyt kaphatnak a terápiahűséget javító programok.

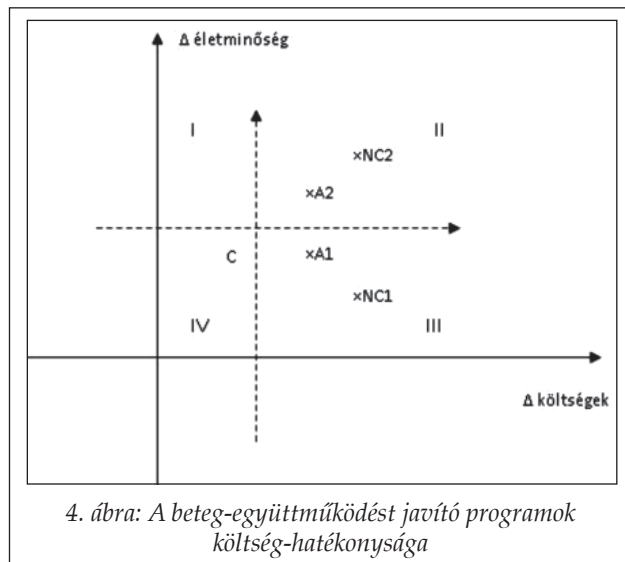
1. táblázat  
A beteg-együttműködés morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatása magasvérnyomás és dyslipidaemia esetén

	Nem kezelt (PDC $\leq$ 20%)	Átlagos compliance (PDC 20-80%)	Optimális compliance (PDC $\geq$ 80%)
Átlagos túlélési idő	14,73 év	15,07 év	15,49 év
Cardiovascularis események száma	0,738	0,610	0,441

### A beteg-együttműködést javító beavatkozások költség-hatékonysága

A beteg-együttműködést javító programok költség-hatékonyságának problematikáját a 4. ábrán mutatjuk be [24]. A koordináta-rendszer vízszintes tengelye jelzi a kezelés költségeit és a kezelés nélküli költségeket, míg a függőleges tengely a kezelési és a kezelés nélküli életminőséget. A C pont jelöli azt a költség-hatékonysági szintet, amikor minden beteg együttműködik a terápiával. I-től a IV kvadráns felé haladva a kezeléseket költség-hatékonysága csökken. Az NC1 pont olyan állapotot jelöl, ahol a non-compliance következtében nőnek a költségek és csökken az életminőség. Egy, a kezelés eredményességét javító beavatkozással (A1) közelebb kerülhetünk a C ponthoz, így javulhat annak költség-hatékonysága. Az NC2 pont egy olyan állapotot mutat ahol a csökkent terápiahűség mellett a beteg életminősége jobb, de a költségek magasabbak. Ez olyan kezeléseket esetében fordulhat elő, melyeknél a terápia jelentősen befolyásolja a beteg életmódját, de mindemellett a kezelés nem jár jelentős klinikai javulással. Amennyiben ebben az esetben javítanánk a terápiás-együttmű-





kódést, úgy a költségek ugyan csökkennének, azonban az életminőség romlana (A2). A fentiek alapján egy beteg-együttműködést segítő program költség-hatékonysága mindenképpen egy adott terápiás indikációban, adott gyógyszerhez kapcsoltnak, költségekben és egészségnyereségben elért hatás alapján ítélandó meg.

## Összefoglaló

A beteg-együttműködés mértéke nagyban befolyásolja a terápia mindennapi életben várható hatékonyságát, az egészségügyi beavatkozások költség-hatékonyságát. Összefoglalónkban a gyógyszeres terápiahússágra fókuszálva bemutattuk a beteg-együttműködés alapfogalmait, azok mérési lehetőségeit, illetve mérőszámait. Áttekintettük a terápiahúság egészség-gazdaságtani szempontjait, valamint annak egészségügyi technológia-elemzésekben alkalmazható gazdasági modellezési módjait. A jövőben további vizsgálatok szükségesek, hogy pontosabb képet kapjunk a compliance egészség-gazdaságtani hatásairól.

## IRODALOM

1. WHO: Adherence to long-term therapies. Evidence for action. 2003. pp. 1-29.

2. Koncz T.: A beteg-együttműködés egészség-gazdaságtani jelentősége. In: Gulácsi L. (ed.): Egészség-gazdaságtan. Medicina, Budapest, 2005. pp. 401-438.
3. Haynes, R.B., Oliver, T., McKibbin, K.A., Brouwers, M.C., Kanani, R.: Cochrane Database Syst. Rev. CD000011 2 (2000)
4. Cramer, J.A., Rosenheck, R.: Psychiatr. Serv. 49, 196-201 (1998).
5. Hughes, D., Cowell, W., Koncz, T., Cramer, J.A.: Value Health. 10, 498-509 (2007)
6. [http://www.oep.hu/pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/OE-PHUSZAK\\_EUSZOLG/GYOGYSZER](http://www.oep.hu/pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/OE-PHUSZAK_EUSZOLG/GYOGYSZER) [2010.05.25.] Országos Egészségbiztosítási Pénztár 35/2010. számú utasítása
7. Sackett, D.L., Haynes, R.B.: Compliance with therapeutic regimens. John Hopkins University Press, Baltimore, 1976.
8. Cramer, J.A., Roy, A., Burrell, A., Fairchild, C.J., Fuldeore, M.J., Ollendorf, D.A., Wong, P.K.: Value Health. 11, 44-47 (2008)
9. Peterson, A.M., Nau, D.P., Cramer, J.A., Benner, J., Gwadry-Sridhar, F., Nichol, M.: Value Health. 10, 3-12 (2007)
10. Caetano, P.A., Lam, J.M.C., Morgan, S.G.: Clin. Ther. 28, 1411-1424 (2006)
11. Sokol, M.C., McGuigan, K.A., Verbrugge, R.R., Epstein, R.S.: Med. Care. 43, 521-530 (2005)
12. Martinez, Y.V., Prado-Aguilar, C.A., Rascalin-Pacheco, R.A., Valdivia-Martinez, J.J.: BMC Health Serv. Res. 8 (2008)
13. Puschner, B., Angermeyer, M.C., Leese, M., Thornicroft, G., Schene, A., Kikkert, M., Burti, L., Tansella, M., Becker, T.: Psychiatry Res. 165, 224-233 (2009)
14. Puschner, B., Born, A., Giebler, A., Helm, H., Leese, M., Bindman, J.P., Gray, R.J., Schene, A., Kikkert, M., Burti, L.: J. Nerv. Ment. Dis. 194, 746-752 (2006)
15. Staring, A.B.P., Mulder, C.L., Duivenvoorden, H.J., De Haan, L., Van der Gaag, M.: Schizophr. Res. 113, 27-33 (2009)
16. Du Treil, S., Rice, J., Leissinger, C.A.: Haemophilia. 13, 493-501 (2007)
17. Honish, A., Westerfield, W., Ashby, A., Momin, S., Philippi, R.: Dis. Manag. 9, 195-200 (2006)
18. Hovinga, C.A., Asato, M.R., Manjunath, R., Wheless, J.W., Phelps, S.J., Sheth, R.D., Pina-Garza, J.E., Zingaro, W.M., Haskins, L.S.: Epilepsy Behav. 13, 316-322 (2008)
19. Chaveepojnkamjorn, W., Pichainarong, N., Schelp, F.P., Mahaveerawat, U.: Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. 39, 328-334 (2008)
20. Mannheimer, S.B., Matts, J., Telzak, E., Chesney, M., Child, C., Wu, A.W., Friedland, G.: AIDS Care. 17, 10-22 (2005)
21. Cote, I., Farris, K., Feeny, D.: Qual. Lif. Res. 12, 621-633 (2003)
22. Inotai, A., Kaló, Z., Mészáros, Á.: Acta Pharm. Hung. 79, 63-69 (2009)
23. Cherry, S.B., Benner, J.S., Hussein, M.A., Tang, S.S.K., Nichol, M.B.: Value Health. 12, 489-497 (2009)
24. Cleemput, I., Kesteloot, K., DeGeest, S.: Health Policy. 59, 65-94 (2002)

[Érkezett: 2010. május 28.]



## Akadémikus gyógyszerészeink szerepe a kémia fejlődéstörténetében

MAJOROS KRISZTINA<sup>1</sup> ÉS MAZÁK KÁROLY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mária Gyógyszertár, 3525 Miskolc, Mátyás király u. 96.

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, 1092 Budapest, Högyes E. u. 9.

\*Levelezési cím: k.majoros@chello.hu

### Summary

Majoros, K., Mazák, K.: *The role of pharmacists, Members of the Hungarian Academy of Sciences, in the history of chemistry*

In this study we present the role of Hungarian academic pharmacists in the history of chemistry and in university education since the formation of the first chemistry department until today. After a short resume we summarize the teaching activity and main research fields of each scholar. Pictures, chemical formulas, interesting and personal moments based on recollections of students and colleagues make the discussion more colorful.

**Key-words:** academic pharmacist, history of chemistry, Than Károly, Ilosvay Lajos, Winkler Lajos, Cholnoky László, Széki Tibor, Schulek Elemér, Burger Kálmán, Nyiredy Szabolcs, Tóth Klára.

### Összefoglalás

Jelen tanulmányban akadémikus gyógyszerészeink szerepét mutatjuk be röviden a kémia magyar fejlődéstörténetében, valamint a gyógyszerészek kémiai oktatásában az első kémiai jellegű tanszék megalapításától napjainkig. A gyógyszerész tudósok életútjának tárgyalása során rövid életrajzi áttekintést nyújtunk, majd kitérünk oktatói tevékenységükre, fő kutatási területeikre, kiemelve tudományos eredményeik közül néhányat. Mindezeket igyekszünk képekkel, képletekkel, valamint a tanítványok, kollégák visszaemlékezései alapján érdekes, személyes momentumokkal színesíteni.

**Kulcsszavak:** akadémikus gyógyszerész, kémia fejlődéstörténet, Than Károly, Ilosvay Lajos, Winkler Lajos, Cholnoky László, Széki Tibor, Schulek Elemér, Burger Kálmán, Nyiredy Szabolcs, Tóth Klára.

### Előzmények

A magyar gyógyszerészképzés 1770-ben indult meg a Királyi Magyar Tudományegyetem Orvostudományi Karán Nagyszombaton. 1772-ben az orvosi karon felállították a Kémiai és Botanikai tanszéket, első professzora, a gyógyszerészek első oktatója Winterl Jakab József (1739-1809) volt. Winterl kiemelkedő oktató és világszerte ismert kutató egyéniség volt, de munkássága idején még nem létezett az Akadémia.

Winterl Jakab halálával a Kémiai és Botanikai Tanszék kettévált. 1810-ben megalakult a Botanikai Tanszék Kitaibel Pál professzor vezetésével, illetve a Kémiai Tanszék Schuster János (1777-1838) orvosdoktor vezetésével, aki 1831-ben a Magyar Tudományos Akadémia első kémikus tagja lett.

Az Akadémia, illetve korabeli elnevezése szerint Magyar Tudós Társaság azzal a fő célkitűzéssel alakult meg 1825-ben Széchenyi felajánlása nyomán, hogy „a tudományok és szépművészségek minden nemeiben a nemzeti nyelv kimíveltetésére igyekezzék”. Schuster professzor mindenképpen igyekezett ennek megfelelni, de az általa kezdeményezett, kissé erőltetett hangzású „vegytani műnyelv” használata – melyet először gyógyszer-

részhallgatók alkalmaztak – nagyon rövid életűnek bizonyult.

A Kémiai Tanszék vezetését Schuster János halála után több neves tudós látta el, majd 1860-ban a tanszék élére Than Károlyt nevezték ki.

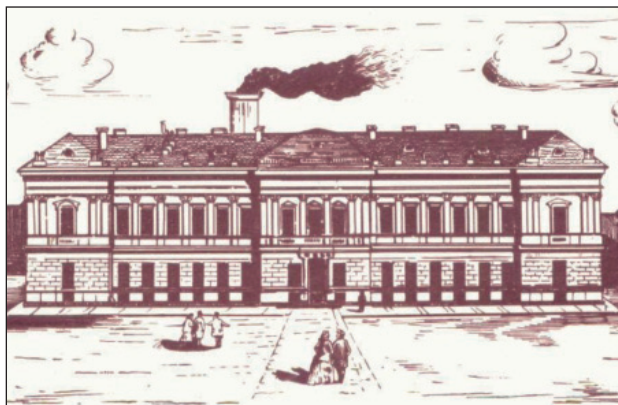
### Gyógyszerész akadémikusok

Than Károly 1860-tól 1908-ig állt a tanszék majd az intézet élén. A Trefort-kertben létrehozta a korában egyedülállóan modern kémiai intézetet és közel ötven éves tevékenysége révén „ez az intézet lett az akkori kémiai oktatás (bölcsészek, tanárjelöltek, orvosok, gyógyszerészek), valamint a magyar kémiai doktorképzés és tudományos élet központja”<sup>1</sup>.

### Than Károly



Than Károly (1834-1908) Óbecsén született. Még 15 éves sem volt, amikor részt vett a szabadságharcban. A fegyverletétel után gyógyszerész gyakornok lett. Visszaemlékezése szerint: „a chemiához, mint tűzmester a nagyszebeni tűzérlaboratóriumban” kapott kedvet<sup>2</sup>. 1855-től kezdve a bécsi egyetemen



1. ábra: A Than-féle kémiai intézet épülete egykoron (bal oldali képen) és ma (jobb oldali képen)

tanult, 1858-ban avatták a kémia doktorává. Ezután Heidelbergben Bunsen, Párizsban Wurtz laboratóriumában dolgozott. 1860 tavaszán habilitálják a gyógyszerészi kémia és analitika magántanárává. Amikor 1860-ban a pesti egyetemen magyar oktatási nyelvre tértek át, a 25 éves Thant hívták meg a kémiai tanszékre. Ettől kezdve közel fél évszázadon keresztül vezető egyénisége volt a magyar kémiai életnek. Tanítványaiból lettek a későbbi professzorok, a rohamosan fejlődő magyar vegyipar irányítói.

Tervei alapján készült el 1872-ben a Trefort-kertben az I. számú Kémiai Intézet, amely a maga korában világszerte mintaképül szolgált. Számos külföldi egyetem (Birmingham, Champaigne, Róma, Graz, Aachen) saját intézetét ennek a mintájára készítette el. Az intézet terveiért Than 1871-ben a Londoni, majd az 1873. évi Bécsi Világkiállításon kitüntetést nyert.<sup>3</sup> Az 1. ábrán látható a kémiai intézet épülete egykoron és ma.

A kémiai oktatás és kutatás szempontjából az épület, mint fizikális feltétel létrejötté fordulópontot jelentett. Ugyanakkor Than Károly szellemisége volt a másik pillére a pozitív irányú változásoknak. „Az ő alakilag és tartalmilag páratlan előadásai, kísérletezésben kiváló tehetsége, az emberekkel való érintkezésben kifejtett szeretetreméltósága rövid időn belül megváltoztatta a viszonyokat...”<sup>4</sup> – írta róla Ilosvay Lajos, aki Than tanítványa, majd munkatársa volt.

Mint tudós világhírré tett szert. Legfontosabb eredményei: 1867-ben felfedezte a harkányi vízben a karbonil-szulfidot (COS)<sup>5</sup>, behatóan elemezte az ásványvizek kémiai összetétele megadásának problematikáját, valamint bevezette az ásványvizek rendszeres analízisét. A gyógy- és ásványvizek összetételét a kémikusok Berzelius dualisztikus elmélete alapján, vegyületekre átszá-

molva adták meg, jóllehet nem vegyületeket, hanem ionokat határoztak meg. Than Károly azonban rájött, hogy ez a megjelölési forma önkényes, és már 1865-ben a következőt javasolta a *Gyógyszerészeti Hetilapban* megjelent közleményében<sup>6</sup>: „Fejeztessenek ki minden egyes elemi alkatrészeknek azon mennyiségei, melyek 1000 súlyrész vízben található, úgy mint azok az elemzés közvetlen adataiból kiszámíthatnak anélkül, hogy egymás közt képzelt sókká lennének felosztva... A valódi vegyalkat kifejezésére vonatkozólag indítványom abban áll, hogy az összeállításoknál az 1000 súlyrész vízben foglalt mennyiségeken kívül fejeztessenek ki egyszersmind az egyes elemi alkatrészeknek viszonylagos vegyértékei...” Vagyis jóval Arrhenius ionelmélete előtt javasolta, hogy az elemzések eredményét ne a vegyületekben, hanem a későbbi ionoknak pontosan megfelelő csoportosításban adják meg. Ő javasolta, hogy a gázok normáltérfogatának az egy gramm-molekulasúlynyi (mai terminológiával: mólnyi) gáz által 1 atm nyomáson és 0 °C-on elfoglalt térfogatot nevezzék, melyet ő 22,3 liternek állapított meg.

Magyarországon elsőként használta Than a spektroszkópot. Kimutatta, hogy a tölgyfa hamujában spektroszkópiásan meghatározható a rubídium, melyet az előző évben Bunsen fedezett fel. *A Nap és az izzó testek színe* című dolgozatában (Budapesti Szemle, 1863. évf.) a színepelemzés új lehetőségeiről írt. Az analitikába bevezette a mérőoldatok hatóértékének beállítására a kálium-hidrogén-karbonátot és a kálium-hidrogén-jodátot.

Than Károly a hazai kémiai oktatás és a kémiának tudományként való elismertetése, társadalmi elfogadottsága terén is meghatározó jelentőségű tevékenységet végzett. A gyakorlati oktatás kulcsfontosságú szerepére mutatott rá következő sza-

vaival: „A laboratóriumban való gyakorlati oktatás és foglalkozás a tanárra és a tanulóra egyaránt fontos. ... A gyakorlati tanítás a tanárra nézve azért fontos, mert tanításának hézagait itt legközvetlenebbül ismeri fel, azokon okulhat és javíthat. A tanulóra nézve pedig azért, mert itt ismereteinek hiányait közvetlenül észre veszi, azokat kiegészítheti. ... A gyakori személyes érintkezés folytán a tanár és tanítvány egymást közelebbről ismerik meg. Ez alapon nemcsak az értelmi téren, hanem az erkölcsi és jellembeli vonatkozásokban is...”<sup>7</sup>

Több, mint 100 közleménye, publikációja jelent meg. A legjelentősebb kétkötetes főműve, a *Kísérleti chemia elemei* ma is figyelemreméltó, mellyel a magyar kémiai szaknyelvet is megteremtette. Az 1897-ben megjelent első kötete az általános kémiát és az elemek kémiáját tárgyalta, míg az 1906-ban megjelent második kötet a szervetlen és szerves vegyületek leírását tartalmazta.

Than Károly *Feladatok kémiai gyakorlatokhoz kezdők számára* címmel az egyetemi kémiai gyakorlatokhoz jegyzőkönyvszerű feladatgyűjteményt is szerkesztett. Ebben a hallgatóknak pontosan leírta az elvégzendő kísérletet, majd mellette üres helyet hagyott észlelés, jegyzet és magyarázatnak, ahová a hallgató a végrehajtott kísérletre vonatkozó ta-

pasztalatait azonnal leírhatta. „Felfogásom szerint – írja Than az *Előszó*ban – ez a legjobb út az önálló tudományos gondolkodás elérésére.”<sup>8</sup> A korabeli feladatgyűjteményből a 2. ábrán mutatunk egy példát a Than-féle feladatkiírásra és annak a hallgató által kidolgozott magyarázatára.

Feltűnően ügyes kísérletező volt, gyakran alkalmazta saját készítésű eszközeit egy-egy kísérlet demonstrálása során. Than számos termodinamikai jellegű kutatást végzett, kiemelkedők az égéshő és a reakciók szabad energiájának változásával kapcsolatos mérései.<sup>9</sup>

A hivatalos magyar gyógyszerkönyvek megalkotásában is maradandó érdemei vannak Than Károlynak. A szerkesztőbizottság elnökeként részt vett mind az 1872-ben hatályba lépett első Magyar Gyógyszerkönyv, mind az 1888-ban megjelent második Magyar Gyógyszerkönyv munkálataiban.

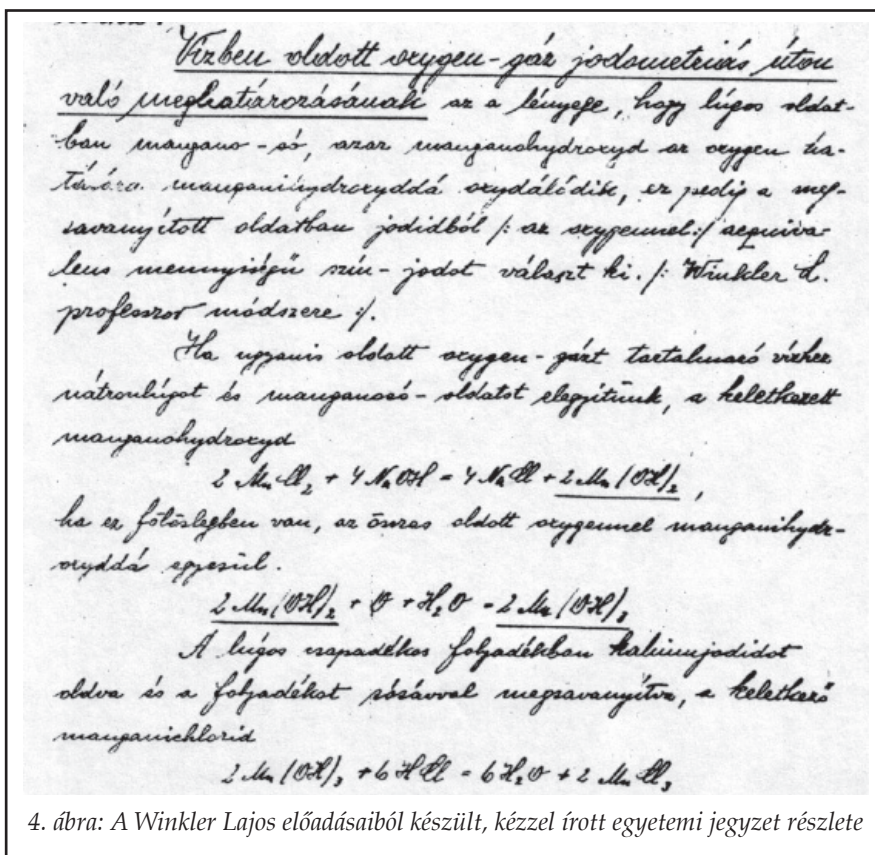
A Magyar Tudományos Akadémia 1860-ban Természettudományi Osztályának levelező tagjává választotta, székfoglalóját *Az újabb vegytan irányelveiről* címmel tartotta. Az MTA Matematikai és Természettudományok Osztálya 1870-ben rendes tagjává választotta, székfoglalóját *Az egyetemi tanítás lényegéről* címmel tartotta. Kiváló szervezőképességét többek között a Magyar Tudományos

Feladat	Észlelés	Jegyzet	Magyarázat
<p>50. A trichloroethyl egy chlorid (CCl<sub>3</sub>-CHO).</p> <p>Készítése. 2–3 kem. abszolút borszeszbe a chloroethyl készítményből addig bocsátunk tömény kénsavon át megszáritott chloridot, a míg az tökéletesen telítődik. (A tökéletes chlorid részben borszeszbe bocsátjuk.) Ezután folyadékot a fülke alatt gyengén melegítjük, mindaddig, amíg már alig füstölög többé, hogy egy a képfőzőt sósavszag nagy fölélegét érezzük. Most a folyadékhoz óvatosan 3–4 annyi tömény kénsavat elegyítünk, és az elegy szintjén összegyűlő olajos réteget a savas folyadéktól elválasszjuk. — Mi a kémiai folyamat?</p>			<p>CCl<sub>3</sub>.COH</p> <p>CH<sub>3</sub>.CH<sub>2</sub>.O.H + Cl<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>.COH + 2HCl</p> <p>CH<sub>3</sub>.COH + 3Cl<sub>2</sub> = CCl<sub>3</sub>.COH + 3HCl</p>
<p>51. A chloralhydrát (CCl<sub>3</sub>-CH(OH)<sub>2</sub>) (L. K. W. 80. l.)</p> <p>a) Készítése. 6 cseppnyi chloralba egy csepp vizet beléscsöpögtetünk, a két folyadékot üveghattal jól összekeverjük. — Mi történik kevés idő múlva? Mi a chloralhydrát kémiai jellege, és miért nevezik azt trichloroethylidenglycol-nak?</p> <p>b) Sajátságai és megvizsgálása. (Gyk. II. 111.) s. Chloralum hydratum. Chloralhydrát. Chloralvizsgy. Trichloroethylidenglycol. CCl<sub>3</sub>.CH(OH)<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 165.2. Színtelen, átlátszó kristályokból áll; szaga sajátos, gyengén szúrós, íze kesernyés, csípős; a levegő nem nyirkosodik meg. Vízben borszeszben és aetherben oldódik, chloroformban nem. Melegítve 58-on megolvad. Vizes oldata, nátriumhydroxyddal elegyítve, azonnal meglejeseedik; e zavarodás csakhamar eltűnik s ekkor az edény fenekén egy csepp átlátszó chloroform gyűlik össze. E csepp tisztá chloroform legyen. A borszeszes oldat ne legyen savanyú hatású; ezúlnitráttal nem szabad megzavarodnia. Hevítve tökéletesen elillanjon az elpárolgással a lángból elapolyva, meggyújtás gőzöként ne fejesszen. Három-négy tizedtel tömény kénsavval színtelen olajos réteget alkot, a</p>			<p>a) CCl<sub>3</sub>.COH + H<sub>2</sub>O = CCl<sub>3</sub>.CH(OH)<sub>2</sub></p> <p>b) trichloroethylidenglycol az aron az aron vegyülettel mely elvált ha az aetherben alcohol (keményen alcohol, glycol) aethyl gőzében a 3 H-át Cl-ral helyettesítjük. CCl<sub>3</sub>.CH(OH)<sub>2</sub>.</p> <p>c) Készítés: CCl<sub>3</sub>.CH(OH)<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O = CCl<sub>3</sub>.CH(OH)<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O</p> <p>d) Készítés: CCl<sub>3</sub>.CH(OH)<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O = CCl<sub>3</sub>.CH(OH)<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O</p> <p>e) Készítés: CCl<sub>3</sub>.CH(OH)<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O = CCl<sub>3</sub>.CH(OH)<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O</p>

2. ábra: A Than-féle feladatgyűjtemény részlete







4. ábra: A Winkler Lajos előadásaiából készült, kézzel írott egyetemi jegyzet részlete

nársegéd, később mint magántanár. 25 évesen kidolgozott analitikai módszerével, mely a doktori disszertációja volt *A vízben feloldott oxigén meghatározása* címmel (1888), rögtön híressé vált. E módszer máig ismeretes és használatos világszerte, mint a Winkler-féle vízben oldott oxigén meghatározás.

A módszer lényegét a következőképpen írta le: „A lemért mennyiségű vízben oldott oxigénnel alkáli jelenlétében a manganhidroxidot manganhidroxiddá oxidáljuk. Ezután a folyadékhoz jód-káliumot és sósavat vegyítünk, amidőn az oldott oxigénnel egyértékű jód válik ki. A kivált jódot nátriumthiosulfát-oldattal megtitráljuk, amiből az oxigén mennyisége pontosan kiszámítható.” Winkler ezzel olyan jelentős eljárást dolgozott ki, melynek tökéletessége annak egyszerűségében és ezáltal gyakorlati alkalmazhatóságában rejlett és még ma is standard eljárásnak számít.

Winkler professzor előadásai nyomán 1918-ban megjelent *A kvalitatív és kvantitatív kémiai analysis elemei* című kézzel írott egyetemi jegyzetben<sup>10</sup> már tananyagként szerepelt a módszer (4. ábra).

Winkler Lajos fenti eljárása a mai napig tananyag. Barcza Lajos *A mennyiségi kémiai analízis gyakorlati kézikönyve* című analitikai alaptankönyvében (2005) „A vízben oldott oxigén meghatározása

Winkler L. szerint” című alfejezetében szerepelteti az eljárást, melyet a természetes vizek oxigén tartalma meghatározásának legmegbízhatóbb módszerének tekint.<sup>11</sup>

Winkler Lajos az I. sz. Kémiai Intézetben folytatta éjszákba nyúló fáradhatatlan kutatómunkáját, amely szinte kizárólag a klasszikus analitikai kémia módszereinek fejlesztését és tökéletesítését szolgálta. Legjelentősebb eredményei: a jód-sokszorozáson alapuló jódid meghatározási módszere, vagy a bromid ionok meghatározása. Széleskörű tevékenységet végzett a gravimetria ún. precíziós eljárásainak kidolgozása, a gázok és gőzök folyadékokban történő meghatározása, az ivóvizek és ásványvizek analízise terén (haloidok meghatározása, titrálásszerű összehasonlító kolorimetriás

módszerek stb.). Behatóan foglalkozott a gyógyszervizsgálat általános módszereivel (jód-brómszám, szappanszám, hamuszám meghatározása stb.). Foglalkozott más fizikai-kémiai állandók, köztük az olvadáspont és a forráspont meghatározásával is. Méréseihez nagy pontosságú és rendkívüli kezűgyességet igénylő készülékeket szerkesztett.

Mindezen tevékenységei miatt „a magyar analitikai kémia és a gyógyszervizsgálat alapító mestereként”<sup>12</sup> tisztelhetjük, aki a kutatói munka mellett az oktatás terén is jeleskedett. Kezdetben a gyógyszerészi kémia fogalomkörén belül oktatták a gyógyszerészek számára valamennyi kémiai ismeretanyagot. Az első magyar gyógyszerkönyvek szerkesztésével, Than és Winkler munkásságával indult el a fogalom elhatárolódása. A gyógyszerészi kémia oktatása egyre inkább a gyógyszeranyagok minőségére, azonosságára, előállításukra és tisztaságukra vonatkozó ismeretanyagra koncentrált. A gyógyszerészi kémia keretanyagát a mindenkori hivatalos Magyar Gyógyszerkönyv képezte. Winkler Lajos 1914-ben a *Feladatok könyve a gyógyszerészi kémiai gyakorlatokhoz* című tankönyve bevezetőjében a következőképpen foglalja össze a gyógyszerészi kémia illetve a laboratóriumi gyakorlatok feladatát: „Tanulmányaink célja a Ma-

gyar Gyógyszerkönyv kémiai készítményeire vonatkozó rendelkezések alapos megismerése. E végből az analitikai és a gyógyszerészi kémiai ismereteket úgy elméletileg, valamint gyakorlatilag is múlthatatlanul ki kell egészítenünk.”<sup>13</sup>

Tanítványai visszaemlékezései szerint Winkler sokoldalú, színes egyéniség volt gyors és kiváló lényeglátó képességgel: „ötletessége és utolérhetetlen experimentális készsége bennünket tanítványait bámulatba ejtett...”<sup>14</sup> Az előadásait mindig Ő személyesen tartotta, soha nem kért helyettesítést. „Szeretett előadni, s a legkomolyabb témákat állandó viccelgetéssel élénkítette. Egyéniségéből valami érdekes erő sugárzott, a hallgatók szívesen hallgatták még a visszatérő, s nem mindig eredeti szójáték-vicceit is.”<sup>15</sup> Lényegre törő logikával vezetett előadásával a hallgatókat megtanította gondolkodni. Valamennyi hallgatóját ő vizsgáztatta, amely „hallatlan ösztönző erő volt”<sup>16</sup>.

Meghökkenítő szólásairól is híres volt Winkler professzor, melyekből néhányat idézünk Végh Antal visszaemlékezése<sup>17</sup> alapján:

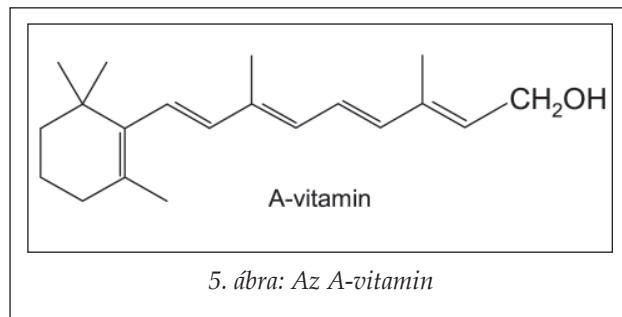
- „Jenő, nézze meg már mi történt ott künn, két hölgy beszélget, vagy száz úr veszekszik.”;
- „szerintem kétféle laboratórium van, az egyikben rend van, a másikban dolgoznak”;
- Kérdés: „mi a különbség az egyetemi nyilvános rendes és a nyilvános rendkívüli tanár között?” Válasz: „a nyilvános rendes már nem csinál semmi rendkívülit, a rendkívüli tanár pedig még semmi rendeset.”

Winkler Lajos publikációinak száma meghaladja a kétszázat<sup>18</sup>. Főleg a Gyógyszerészi Közönyben jelentette meg írásait, melynek több mint nyolc éven át főmunkatársa volt. Tanulmányai, könyvei külföldön is megjelentek. Rendkívül szellemes és pontos gyógyszeranalitikai módszereivel világszerte elismerést szerzett. A Magyar Gyógyszerkönyv III. és IV. kiadásának (1909, 1933) kémiai részét ő dolgozta ki.

A Magyar Tudományos Akadémia Winklert 1896-ban levelező, 1922-ben rendes tagjává választotta.

\*\*\*

Winkler Lajosnak több tanítványa neves kémia-tudós lett. Közülük Szébellédy László, Schulek Elemér, Végh Antal munkatársai voltak Winkler professzornak, majd később a Winkler-intézetből kialakult utódintézetek vezető egyéniségeivé váltak. Itt térünk ki egy másik Winkler tanítvány, Cholnoky László akadémikus gyógyszerész tevékenységére, aki a pécsi tudományegyetemre került és ott végezte tudományos munkáját.



Cholnoky László



Cholnoky László (1899-1967) Ozorán született. Egyetemi tanulmányait a budapesti tudományegyetemen végezte, ahol Winkler Lajos tanítványaként 1924-ben gyógyszerészdoktori diplomát szerzett. Pályáját a Pécsre helyezett (volt pozsonyi) Erzsébet Tudományegyetem orvosi vegytan tanszékén kezdte. Zechmeister László professzor mellett tanársegéd, majd adjunktus és intézeti tanár lett (1924-1940). Közben tanulmányúton volt Grazban, ahol Fritz Pregl professzornál elsajátította a szerves anyagok mikroanalitikai módszereit. Visszatérve a pécsi tudományegyetemen megszerezte a vegyészdoktori diplomát is. 1934-ben magántanárrá habilitáltak. 1940-től helyettesként, 1946-tól rendkívüli egyetemi tanárként, 1948-tól kinevezett egyetemi tanárként haláláig vezette a pécsi tudományegyetem kémia tanszékét. 1961-től 1964-ig az egyetem rektora volt.

A növényi biokémia művelőjeként nemzetközi hírnevet szerzett. Cholnoky a karotinoidokat tanulmányozta, amelyek abban az időben a vitaminkutatás miatt váltak fontossá. Zechmeister Lászlóval együtt számos új, általuk izolált karotinoid festék szerkezetét állapították meg. Munkájuk során bevezették a szerves vegyületek vizsgálatába az oszlopkromatográfiás módszert, melyet eredményesen alkalmaztak a különféle növényi szervek festékanyagainak igazolására és szerkezetük meghatározására. Az oszlopkromatográfiát hatékony szerves kémiai elválasztó eljárássá fejlesztették. Módszereiket *Die chromatographische Adsorptionsmethode. Grundlagen, Methodik, Anwendungen* című könyvükben (1937) publikálták, ami a szakterület első nagy sikerű monográfiája volt.

Cholnoky későbbi kutatásai is elsősorban az A-vitaminhoz (képletét lásd 5. ábra), a karotinoidokhoz kapcsolódtak; e témában 75 dolgozata jelent meg. 1952-ben a kémiai tudományok doktora lett, 1959-ben Kossuth-díjjal tüntették ki.



A Magyar Tudományos Akadémia 1960-ban levelező tagnak választotta, székfoglalójában is a karotinoidok szerkezetéről, biogeneziséről és funkciójáról tartott előadást.

\*\*\*

1934-ben Winkler professzor nyugalomba vonulása után Széki Tibor követte őt az I. sz. Kémiai Intézet élén. Az intézet elnevezése Analitikai és Gyógyszerészi Kémiai Intézetre változott, majd még Széki Tibor vezetése alatt az 1939-es év folyamán kettévált: Szerves és Gyógyszerészi Kémiai Intézetre valamint Szervetlen és Analitikai Kémiai Intézetre.

A Széki Tibor vezette Szerves és Gyógyszerészi Kémiai Intézet elnevezése jelezte, hogy a szerves kémia egyre nagyobb szerepet kapott és oktatása megindulhatott. Széki a szerves kémia iránti elkötelezettségét a kolozsvári egyetemen Fabinyi Rudolf mellett szívta magába.

#### Széki Tibor



Széki Tibor (1879-1950) Kolozsvárott született, gyógyszerész családban. Szülővárosában szerezte meg gyógyszerész diplomáját. 1902-ben doktorált gyógyszerészetből és kémiából. A kolozsvári egyetemen Fabinyi Rudolf tanszékén kapott tanársegédi állást, aki hamar felismerte a fiatal Széki tehetségét és, hogy szerves kémiai ismereteit tovább fejleszthesse, Berlinbe küldte, ahol a világhírű Karl Liebermann mellett dolgozott.

Hazatérése után Fabinyi asszisztenseként dolgozott, és ettől kezdve számíthatjuk a szerves kémiai kutatómunka megindulását Magyarországon. 1905-ben jelent meg első közös közleményük a *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* című kiadványban, melyet még számos cikk követett. Széki Tibor sikeres kutatói és oktatói tevékenységét jelzi, hogy *A benzolgyűrűs vegyületek kémiaiája* című munkájáért 1907-ben magántanári képesítést kapott, 1917-ben egyetemi nyilvános rendkívüli tanárrá nevezték ki.

Az I. világháború után – mivel a kolozsvári Ferenc József Egyetem működése szünetelt – a magyar kormány Szegedet jelölte ki az új egyetem székhelyéül. Fabinyi Rudolf 1920-ban bekövetkezett halála után Széki Tibort hívták meg az egyetem kémiai előadói állására, 1923-tól az I. sz. Vegytani Intézet vezetője lett. Szegeden rendkívül egy-

szerű körülmények között kezdett el dolgozni. Fő feladatának tekintette, hogy megszerezze azokat a berendezéseket, amelyek a modern laboratóriumi munkavégzéshez elengedhetetlenül fontosak voltak. Az első években heti 12–14 órás kurzusokat tartott a vegyész- és gyógyszerészhallgatók számára.

1934-ben a budapesti tudományegyetem az I. sz. Kémiai Intézet élére hívta meg Székit azzal, hogy szervezze meg a szerves kémia oktatását. Addig „rendszeres szerves kémiai elméleti és laboratóriumi képzésben csak a műegyetem hallgatói részesültek, de itt is csak 1912 óta, Zemplén Géza professzornál. Zemplén a tudományegyetemen magántanárként csak speciálkollégiumot tartott a szénhidrátok, fehérjék és enzimek kémiájáról”<sup>19</sup>. Ezen lemaradást volt hivatott pótolni Széki, aki gyógyszerész lévén a szerves kémia rendszeres oktatását 1935-től bevezette a gyógyszerészhallgatók számára is. Akkoriban ez a lépés nagyon korszerűnek számított, hiszen a kémiai oktatás leginkább a szervetlen vegyületeket ölelte fel, és a Gyógyszerkönyvekben is elhanyagolható volt a szerves vegyületek száma.

Speciális szerves kémiai előadásain világos képet adott mind a vegyész-, mind a gyógyszerészhallgatók számára az elméleti alapokról, a kémiai szerkezetkutatásról és saját modelljei segítségével sztereokémiai problémákat ismertetett. „Szenvedélyes oktató volt. ... Mindig szabadon adott elő.”<sup>20</sup> Széki Tibor professzor szigorú, de igazságos oktató volt, az ifjúság nagyon szerette. „Széki meleg szívű, igazi közösségi ember volt, mindig érződött a jóindulata.”<sup>21</sup>

Tudományos téren jelentős munkát végzett a népi gyógyászatban széleskörűen használt, csípős ízű kapotnyak (*Asarum europaeum*) egyik hatóanyaga, az azaron (C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>) kémiai átalakításával kapcsolatban. 1934-ben az MTA levelező, majd 1945-ben rendes tagjává választották.

Pályafutása alatt 42 publikációja és két könyve jelent meg. Az egyik könyve *Bevezetés a térfogatos kémiai analysis módszereibe* címmel 1918-ban jelent meg. A másik 1944-ben *Gyógyszerészi Kémia* címmel egyetemi tankönyvének I. kötete, mely a szervetlen vegyületek csoportjába tartozó gyógyszerkészítményeket tárgyalta. Sajnálatos módon a szerves vegyületekkel foglalkozó rész kiadására már nem került sor.

Széki Tibor az Analitikai és Gyógyszerészi Kémiai intézet 1939-es átszervezéséből létrehozott Szerves és Gyógyszerészi Kémiai Intézetet 1949-ig irányította.

\*\*\*

Még 1939-ben felállították a Szervetlen és Analitikai Kémiai Intézetet is, melynek alapító igazgatója Szebellédy László lett. Azonban Szebellédy 1944-ben tragikus hirtelenséggel elhunyt. A Szervetlen és Analitikai Kémiai Intézet élére Schulek Elemér hívták meg.

#### Schulek Elemér

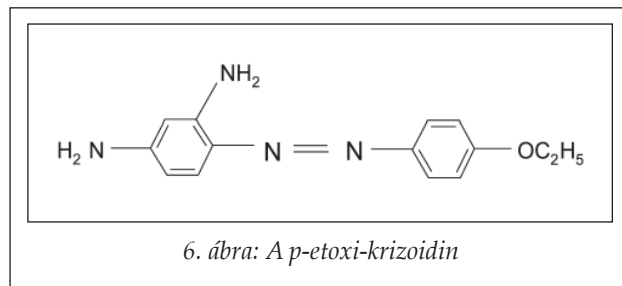


Schulek Elemér (1893-1964) Késmárkon született, gyógyszerész családba. Gyógyszerészetet tanult a budapesti egyetemen, tanulmányait 4 évre megszakította az első világháború. 1920-ban doktorált. 1927-ig a budapesti egyetem kémiai intézetében dolgozott, mint Winkler Lajos asszisztense. Közben hosszabb amerikai tanulmányutat tett. 1927-ben az Országos Közegészségügyi Intézet Kémiai Osztályán vállalt állást, később az osztály vezetője lett. Tevékenységével megteremtette hazánkban a korszerű hatósági gyógyszerellenőrzést. 1944-ben a budapesti egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszéke professzorának hívták meg, melyet húsz éven át, haláláig vezetett.

1941-ben a Magyar Tudományos Akadémia levelező, 1945-ben rendes tagjává választották. Az MTA 1951-ben alakult Kémiai Tudományok Osztályának első elnöke. 1949-ben és 1951-ben Kossuth-díjjal tüntették ki. Számos tudományos szervezetnek volt tagja, különböző tudományos folyóiratoknak (többek között az *Acta Pharmaceutica Hungarica*-nak) a szerkesztője.

Schulek Elemér 1919-ben került Winkler Lajos intézetébe, majd 1927-ben felkérést kapott az Országos Közegészségügyi Intézet Kémiai Osztályának megszervezésére, amit tizenhét évig vezetett, jelentős eredményeket érve el. Mindeközben oktatói munkájával sem hagyott fel, *Válogatott fejezetek a kvantitatív analitikai kémiából* címmel speciálkollégiumot tartott, az általa kidolgozott módszereket kísérletileg bemutatta.

1944-ben felkérték a Szervetlen és Analitikai Kémiai Intézet vezetésére. Sokrétű oktatói tevékenysége kiterjedt többek között a gyógyszerész- és a vegyészhallgatók általános és szervetlen kémia, valamint kvantitatív kémiai analízis oktatására, ugyanakkor meghirdette a *Gyógyszerellátás ellenőrzése* című tárgyat. Laszlovszky Józseffel közösen *Gyógyszerellenőrzés* címmel könyvük jelent meg 1969-ben ebből a tárgykörből. Oktatói tevékenység-



gébe kitűnő érzékkel építette be az OKI-ban végzett munkájának tapasztalatait, így például foglalkozott a mérgezések témaköreivel, melyek során „érdekes és néha kissé hátborzongató történeteket mesélt el a foszfor, arzén, cianid, higany és tallium mérgezésekről”<sup>22</sup>. Az újdonságnak számító szervetlen ipari kémia, komplexkémia, bioszervetlen kémia alapjait, tárgyköreit is beépítette előadásaiba.

Élményszerű előadásai során nagy hangsúlyt fektetett az anyagismeretre. Az aktuális tananyaghoz kapcsolódó kémiai anyagokat porüvegekben hozta be az előadásra, és szemléltetésként megrázogatta a porüveget az anyag jellemzése közben. Az előadások során szinte minden analitikai módszer kísérletileg bemutatott, a használandó eszközökkel együtt. „Különösen a rendkívül esztétikus, filigrán, saját maga által tervezett üvegekészülékek felhasználásáról beszélt nagy lelkesedéssel.”<sup>23</sup>

Schulek professzor oktatói és kutatói gárdája nagyon fiatalnak számított. A fiatalokat minden új gondolatukban, kísérletezéseikben támogatta, együtt élt a tanszékkel, a laborok munkájával. Szokásos kérdése volt, hogy „mi újság?”. Kőrös Endre, aki szintén igen fiatalon került a tanszékre, visszaemlékezésében elmondja, hogy ez a kérdés minden nap többször is elhangzott Schulek professzortól és „ilyenkor persze nem az időjárásra volt kíváncsi, hanem arra, hogy milyen új eredmények, fejlemények vannak a kutatómunkában”<sup>24</sup>. Ha erre a kérdésre pozitív választ kapott, akkor mindig nagyon örült, mert az újdonság, a fejlődés abszolút elkötelezettje volt.

Az analitikai kémia akkoriban művelt legtöbb ágában elismert kutatási eredményeket ért el. Legjobban a gravimetria módszerét ismerte és szerette, mely módszer jelentősége az új eljárások előretörésével egyre alárendeltebb szerepet kapott. Szomorúan bár, de elfogadta ennek tényét, mivel a fejlődést – mely a műszeres analitikai kémiai módszerek előretörését jelentette – mindennél előbbre valótnak tartotta.

Az indikátorok működésével is intenzíven foglalkozott, bevezette a *para-etoxi-krizoidint* az analitikába. Vegyész diákjai még a híres Vegyészopera egyik áriájában (közismert dallama Verdi

Rigolettojából származik: „Az asszony ingatag...” is szerepeltették a vegyületet: „A lakmusz ingatag, nem tudni hol csap át, a fenolftaleint bántja a karbonát; egy indikátort használunk mi mind: para-etoxi-krizoidint.”<sup>25</sup> A p-etoxi-krizoidin képlete a 6. ábrán látható.

Nevéhez fűződik az V., akkoriban valóban korszerű *Magyar Gyógyszerkönyv* megalkotása, mely nem kizárólag gyógyszerészek, gyógyszerterek, hanem gyógyszergyárak és ellenőrző szervek részére is nyújtott gyógyszervizsgálati módszereket. A szokásos analitikai és farmakognózi vizsgálatok mellett a biológiai és mikrobiológiai eljárásokat is tartalmazta. Ugyanakkor a gyógyszerterekben kötelezően elvégzendő ún. Tájékoztató gyorsvizsgálatokat is elrendelte. „Az új gyógyszerkönyv elsőnek a világon kettéválasztotta a gyógyszerterei és gyógyszergyári vizsgálati feladatköröket...”<sup>26</sup>

\*\*\*

A Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszéken 1964-től 1983-ig oktatott gyógyszerészeket a neves gyógyszerész akadémikus, Burger Kálmán.

#### Burger Kálmán



Burger Kálmán (1929 – 2000) Aszódon született. A budapesti egyetemen 1954-ben szerzett gyógyszerész oklevelet. Ugyanezen évtől az egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai intézetében Schulek professzor mellett kezdett el dolgozni, előbb tanársegéd, majd adjunktus, egyetemi docens, 1968-tól egyetemi tanár lett. 1983-1996 között a szegedi egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékének vezetője, illetve 1987-90 között az egyetem rektor-helyettese. Több külföldi egyetemen (stockholmi, stuttgarti műegyetemeken, Princetonban) volt vendégoktató. Az MTA 1990-ben választotta előbb levelező, majd 1993-tól rendes tagjai közé. 1995-ben Széchenyi-díjat kapott. A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság alelnöki tisztjét is betöltötte.

Kutatásainak korai szakaszában elsősorban az interhalogének (BrCl, ICl, IBr) analitikai kémiai alkalmazásának lehetőségeit és ezen vegyületek halogenid-komplexeit tanulmányozta. Ez utóbbi témakör irányította a figyelmét a *komplex- (koordinációs) kémia* alaposabb megismerése felé, és ennek a tudományágnak vált, az elkövetkezendő évtizedek során, nemzetközileg is elismert művelőjévé. „Kiemelkedő eredményeket ért el az analitikai ké-

mia, a koordinációs és biokoordinációs kémia területén; sok dicsőséget szerzett a magyar tudománynak.”<sup>27</sup>

Nagyműszeres szerkezetvizsgáló módszerek oldatkémiai és koordinációs kémiai alkalmazása nagyon érdekelte, különösen sokat foglalkozott a Mössbauer spektroszkópiával. Akadémiai székfoglalóját<sup>28</sup> 1990-ben ebből a témakörből tartotta. A *menyiségi analízis alapjai: kémiai és műszeres elemzés* című tankönyve negyedik kiadásának (1992) második részében összefoglaló bemutatását adja az akkor már széles körben alkalmazott elektrokémiai és spektrokémiai analitikai eljárásoknak, valamint az akkoriban egyre növekvő jelentőségű nagyműszeres módszereknek (NMR, ESR, Mössbauer spektroszkópia, ESCA, PES, stb). Ezen a munkáján túl számos tanulmánya illetve könyve jelent meg, köztük nem egy nemcsak magyar, hanem angol és orosz nyelven is.<sup>29</sup>

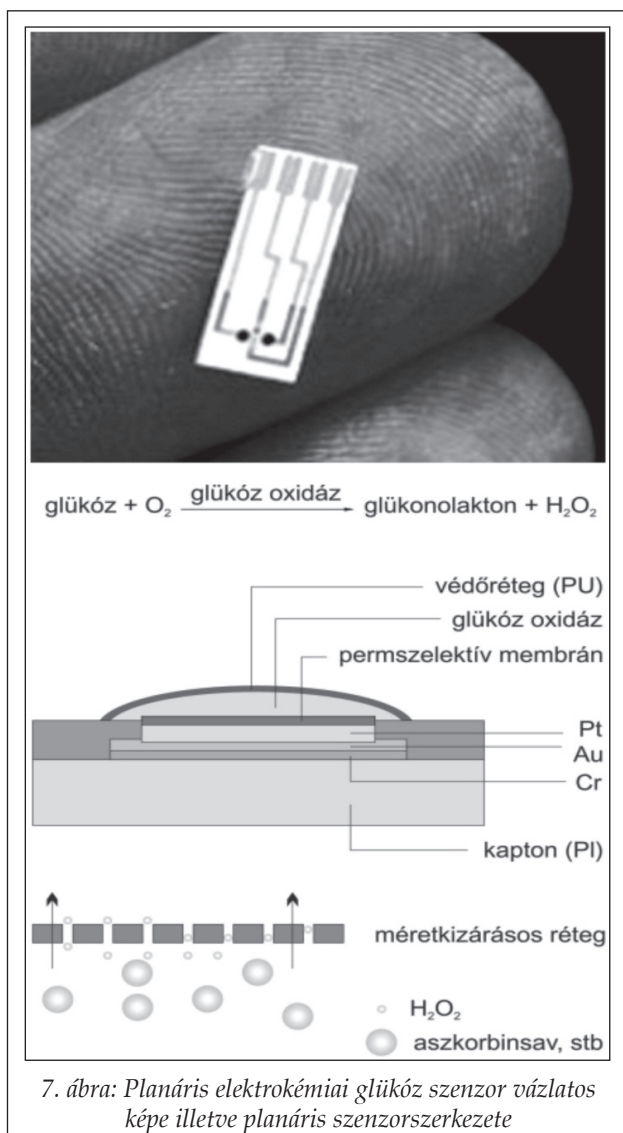
Kutatásai mellett az egyetemi oktatás terén is kimagasló teljesítményt nyújtott, a budapesti gyógyszerészhallgatóknak 1983-ig adta elő az analitikai kémiát. Jelentős tankönyvírói munkát végzett. Kiemelkedő, a fentebb már említett, *A mennyiségi kémiai analízis alapjai* című elsőként 1973-ban megjelent, majd több kiadást is megélt tankönyve (legutóbb *Az analitikai kémia alapjai* címmel 1999-ben).

#### Nyiredy Szabolcs



Nyiredy Szabolcs (1950-2006) 1975-ben szerzett gyógyszerész oklevelet a SOTE Gyógyszerésztudományi Karán. A SOTE Gyógynövény és Drogismereti Tanszékén volt tanársegéd, majd adjunktus. Ezután, 1983-tól a Zürichi ETH Gyógyszerészeti Intézetében dolgozott tudományos ösztöndíjasként, majd hét évig egyetemi docensként. Hazatérése után átvette a Gyógynövénykutató Intézet Rt. vezetését 1990-ben igazgatói, majd 1991-től haláláig elnök-igazgatói minőségben. Gyógyszerészdoktorátust 1976-ban szerzett. 1984-ben nyerte el a biológiai tudományok kandidátusa fokozatot, 1991-ben a kémiai tudomány doktora címet. 2004-ben választották az MTA Kémiai Tudományok Osztály levelező tagjává. A kémiai analitika egyik legfontosabb ágazatának, az ipar, így a gyógyszeripar és -kutatás, az élettudományok, környezetvédelem számos területén meghatározó jelentőségű kromatográfiának, és rokon módszereknek volt nemzetközileg is a legelső vonalba tartozó műve-





lője. Akadémiai székfoglaló előadásának címe is: *Elválasztástudomány a gyógynövénykutatás szolgálatában.*

\*\*\*

Az akadémikus gyógyszerészek szerepét tárgyalva végezetül egy olyan tudós személyiségre szeretnénk kitérni, aki több szempontból különleges. Tóth Klára jelenleg a Magyar Tudományos Akadémia egyetlen gyógyszerész végzettségű tagja. Pályafutása kitűnő mintapéldája annak, hogy a gyógyszerészi diploma mennyire más irányú továbbhaladást is lehetővé tesz, illetve arra is, hogy a gyógyszerészek a szakmájuktól távolabb eső területeken is kitűnően megállják a helyüket. Ahogyan Tóth Klára fogalmaz gyógyszerészi tanulmányaira visszagondolva: „a gyógyszerészképzés annyira összetett és annyira szép, hogy megvan-

nak benne mindennek a csírái az alapképzés keretében”.<sup>30</sup>

Tóth Klára



Tóth Klára (1939 – ) Nagykanizsán született. 1962-ben a BOTE Gyógyszerésztudományi Karán szerzett oklevelet. Tanáraitra visszagondolva így emlékszik: „Külön élmény volt a szerves kémia, különösen Kőrös Endre előadásai. Öröm volt a Schulek-intézetben analitikát tanulni, a gyógyszerészi kémiát pedig Végh professzor úrtól hallani, ami azt hiszem minden gyógyszerész számára maradandó emlék.”<sup>31</sup> Kémiai érdeklődését mégis a műszeres analitika keltette fel, Pungor Ernő meghívta a tehetséges gyógyszerészhallgatót speciális kollégiumába. Egyetemi tanulmányai befejezése után a Veszprémi Vegyipari Egyetem Pungor Ernő vezette Analitikai Kémia Tanszékére került oktatónak. 1970-től a BME Általános és Analitikai Kémiai Tanszékén adjunktus, majd docens, 1991-től egyetemi tanár.

Kutatási területe: kémiai és bioszenzor kutatás; kapcsolt technikák; pásztázó elektrokémiai mikroszkópiai módszer fejlesztése és alkalmazása; miniaturizálás fejlesztése és a térfelbontás növelése. Fiziológiai kutatások szempontjából fontos, új típusú ionszelektív elektródokat és bioszenzorokat fejlesztett ki munkatársaival.

A 7. ábrán<sup>32</sup> planáris elektrokémiai glükóz szenzor vázlatos képe illetve planáris szenzorszerkezete látható a rétegek feltüntetésével.

A kereskedelmi forgalomban lévő, személyes vércukormérők általában miniaturizált, planáris felépítésű enzimelektrodokat tartalmaznak mint mérőérzékelőt, amelyek mikroelektronikai rétegtechnológiával készülnek. A biokatalitikus réteg (enzim, mediátor, stabilizátor és rögzítő reagens) és az amperometriás elektród között található a biológiai minta egyéb oxidálható anyagainak zavaró hatásait kizáró permszelektív membrán. Az esetleges fehérje adszorpciót ugyancsak védő membránréteg akadályozza meg. Ma már a kutatások rendkívül biztatóak *in vivo*, az élő szervezetbe építhető mikroglükózszenzor, illetve glükózmonitor-rendszer kialakítása vonatkozásában is.

A MTA 1995-ben levelező tagjai, majd 2001-ben rendes tagjai sorába választotta.

### Összefoglalás

Tanulmányunkban akadémikus gyógyszerésze-



ink szerepét tekintettük át röviden a kémia magyar fejlődéstörténetében. Kitértünk meghatározó szerepükre a gyógyszerészek kémiai oktatása terén az első kémiai jellegű tanszék megalapításától napjainkig.

Akadémikus gyógyszerészeink tevékenységét folyamatosan jellemezte és jellemzi ma is a megújulásra való törekvés, a fejlődésre való igény. Mind kutatói, mind oktatói egyéniségük révén maradandó értékeket képviselnek a kémia fejlődéstörténetében és a gyógyszerészképzés kémiai ismeretanyagának kialakítása terén.

\*\*\*

Az akadémikus gyógyszerészek kiemelése és tárgyalásuk logikája *Majoros Krisztina*: Akadémikus gyógyszerészek szerepe a kémia fejlődéstörténetében című diplomadolgozatának (Simmelweis Egyetem, Budapest, 2009.) koncepciója alapján történt.

## JEGYZETEK

- <sup>1</sup> A kémiai intézet története, <http://www.chem.elte.hu/tortenet>
- <sup>2</sup> A teljes idézetet lásd *Végh Antal*: Than Károly című tanulmányában. In: *Gyógyszerészet* 13. 426, (1969).
- <sup>3</sup> *Végh Antal*: Than Károly. In: *Gyógyszerészet* 13. 427, (1969).
- <sup>4</sup> *Gyógyszerészi Közlöny*, 24(28). 445, (1908).
- <sup>5</sup> Eredményeit „a bécsi akadémia az akkor elmúlt 4 év legnagyobb jelentőségű megállapításának minősítette” – olvasható *Végh Antal*: Than Károly. In: *Gyógyszerészet* 13. 427, (1969).
- <sup>6</sup> *Than Károly*: Az ásványvizek vegyelemzésének összeállításáról. In: *Gyógyszerészeti Hetilap* 4. 1, 33, 81, 87, (1865).
- <sup>7</sup> *Gyógyszerészi Közlöny*, 18(50), 816, (1902).
- <sup>8</sup> *Than Károly*: Feladatok kémiai gyakorlatokhoz kezdők számára. II. kiadás. A Magyar Gyógyszerkönyv II. kiadás különös tekintetbevételével, Kir. Magyar Tudományegyetem I. kémiai intézete, Budapest, 1898.
- <sup>9</sup> Kiemelhető például a víz képződéshőjére vonatkozó kísérletsorozata. Erről lásd *Than Károly*: Vegyértéktani vizsgálatok. MTA, Értekezések a Természettudomány Köréből 11, 4, (1881).
- <sup>10</sup> *A kvalitatív és kvantitatív kémiai analysis elemei*. E jegyzetet Winkler Lajos dr. egyetemi ny. r. professor előadása nyomán beleegyezésével írta Ekkert László dr. egyetemi adjunktus. Második átnézett és javított kiadás. Mai Henrik és fia könyvkereskedése, Budapesten, 1918. 478-479. o.
- <sup>11</sup> *Barcza Lajos*: A mennyiségi kémiai analízis gyakorlati kézikönyve. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2005., 212. o.
- <sup>12</sup> *Winkler Lajos* 1863-1939. In: *Gyógyszerészet*, 7. 82, (1963).
- <sup>13</sup> Az idézetet lásd *Brantner Antal*: A budapesti Gyógyszerészeti Kémiai Intézet története I. rész. In: *Gyógyszerészet* 37, 739, (1993).
- <sup>14</sup> *Schulek Elemér* professzor elnöki megnyitója a Magyar Kémikusok Egyesülete Analitikai Szakosztályának 1959. évi ankétján. In: *Gyógyszerészet*, 5. (1961).

- <sup>15</sup> *Végh Antal*: Winkler asszisztense voltam. In: *Gyógyszerészet* 32. 621, (1988).
- <sup>16</sup> *Végh Antal*: Winkler asszisztense voltam. In: *Gyógyszerészet* 32. 621, (1988).
- <sup>17</sup> *Végh Antal*: Winkler asszisztense voltam. In: *Gyógyszerészet* 32. 622, (1988).
- <sup>18</sup> *Winkler Lajos* irodalmi munkásságának bibliográfiája. In: *Gyógyszerészet*, 7. 85-89, (1963).
- <sup>19</sup> *Végh Antal*: Megemlékezés Széki Tiborról. In: *Gyógyszerészet*, 24. 322, (1980).
- <sup>20</sup> *Végh Antal*: Megemlékezés Széki Tiborról. In: *Gyógyszerészet*, 24. 324, (1980).
- <sup>21</sup> *Brantner Antal*: A budapesti Gyógyszerészeti Kémiai Intézet története I. rész. In: *Gyógyszerészet* 37. 740, (1993).
- <sup>22</sup> *Körös Endre*: Schulek Elemér, mint gyógyszerész és vegyész generációk oktatója. In: *Gyógyszerészet* 37. 754, (1993).
- <sup>23</sup> *Körös Endre*: Schulek Elemér, mint gyógyszerész és vegyész generációk oktatója. In: *Gyógyszerészet* 37. 755, (1993).
- <sup>24</sup> *Noszál Béla*: Körös Endre akadémikus, egyetemi tanár. In: *Acta Pharmaceutica Hungarica* 72. 70, (2002).
- <sup>25</sup> *Körös Endre*: Schulek Elemér, mint gyógyszerész és vegyész generációk oktatója. In: *Gyógyszerészet* 37. 755, (1993).
- <sup>26</sup> *Végh Antal* emlékbeszéde a Dr. Schulek Elemér (1893-1964) című cikkben. In: *Gyógyszerészet* 8. 363, (1964).
- <sup>27</sup> *Görög Sándor*: Búcsú Burger Kálmántól. In: *Acta Pharmaceutica Hungarica* 70, 75, (2000).
- <sup>28</sup> *Burger Kálmán* székfoglalója 1990-ben a MTA-n: *Rögzített folyadékok Mössbauer spektroszkópiája, új vizsgálati módszer az oldatkinetikában*.
- <sup>29</sup> Az oldószereknek a komplexegyensúlyokra gyakorolt hatásáról írt könyve megjelent angolul: *Solvation, Ionic and Complex Formation in Non-aqueous Solutions* (New York – Amsterdam, 1984); oroszul Moszkva, 1984; japánul Tokió, 1987.
- <sup>30</sup> *Noszál Béla*: A gyógyszerészeti diploma sokirányú továbbhaladást tesz lehetővé. Beszélgetés Tóth Klára akadémikus, egyetemi tanárral. In: *Acta Pharm. Hung.* 71, 387, (2001).
- <sup>31</sup> *Noszál Béla*: A gyógyszerészeti diploma sokirányú továbbhaladást tesz lehetővé. Beszélgetés Tóth Klára akadémikus, egyetemi tanárral. In: *Acta Pharm. Hung.* 71, 385, (2001).
- <sup>32</sup> Az ábra és magyarázatának forrása: Tóth Klára, Gyurcsányi Ervin Róbert: *Szenzorok az analitikai kémiában*. In: *Magyar Tudomány*, 2002. december, <http://epa.oszk.hu/00700/00775/00049/1614-1623.html>

## IRODALOM

### Elektronikus források

1. *Beck, M.*: Than Károly, <http://www.kfki.hu/chemonet/hun/teazon/tn2000/than.html>
2. A kémiai intézet története, <http://www.chem.elte.hu/tortenet>
3. A Magyar Tudományos Akadémia honlapja, <http://www.mta.hu>
4. A magyar nyelvű kémia születése, <http://www.tankonyvtar.hu/main.php?objectID=5290806>
5. A magyar vegyészet arcképcsarnoka, <http://www.kfki.hu/chemonet/hun/mvm/arc/index.html>
6. *Móra, L., Próder, I.*: A magyar kémia és vegyipar kronológiája, 1800–1950. Tájak-Korok-Múzeum

- mok Egyesület Magyar Tudománytörténeti Intézet, Budapest-Piliscsaba, 1997., <http://mek.oszk.hu/04900/04955/04955.pdf>
7. SOTE története, <http://www.sote.hu/egyetem/tortenet.php>
8. Tóth, K., Gyurcsányi, E.R.: Szenzorok az analitikai kémiában. In: Magy. Tud, 2002. december, <http://epa.oszk.hu/00700/00775/00049/1614-1623.html>
9. Wikipédia, <http://hu.wikipedia.org>
10. Winkler Lajos (1863-1939), <http://www.mszh.hu/felталок/winkler.html>
- Folyóiratok, könyvek**
11. Barcza, L.: A mennyiségi kémiai analízis gyakorlati kézikönyve. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2005.
12. Brantner, A.: A Budapesti Gyógyszerészi Kémiai Intézet története I.–II. rész. In: Gyógyszerészet 37. 737-750, (1993).
13. Burger, K.: A mennyiségi analízis alapjai: kémiai és műszeres elemzés. Semmelweis Kiadó, Budapest, 1992.
14. Dr. Schulek Elemér (1863-1964). In: Gyógyszerészet, 8. 361-363, (1964).
15. Görög, S.: Búcsú Burger Kálmántól. In: Acta Pharm. Hung. 70, 75-76, (2000).
16. A Gyógyszerészi Kémiai Intézet 40 éves jubileuma. In: Gyógyszerészet 34. 233-241, (1990).
17. Gyógyszerészi Közlöny, 18. 813-818, (1902).
18. Gyógyszerészi Közlöny, 24. 445-448, (1908).
19. Jubileumi emlékülés Winkler Lajos születésének 125. évfordulója alkalmából. Elhangzott előadások: Nikolics, K.: Winkler és a magyar gyógyszerészet; Végh, A.: Winkler asszisztense voltam. In: Gyógyszerészet 32. 619-623, (1988).
20. Kőrös, E.: Schulek Elemér, mint gyógyszerész és vegyész generációk oktatója. In: Gyógyszerészet 37. 753-756, (1993).
21. Magyar Gyógyszerkönyv, VIII. kiadás. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2003.
22. Markó, L., Burucs, K., Balogh, M., Hay, D.: A Magyar Tudományos Akadémia tagjai 1825-2002. I.-III. MTA Társadalomkutató Központ – Tudománytár, Budapest, 2003.
23. Noszál, B.: A gyógyszerészi diploma sokirányú továbbhaladást tesz lehetővé. Beszélgetés Tóth Klára akadémikus, egyetemi tanárral. In: Acta Pharm. Hung. 71. 385-388, (2001).
24. Noszál, B.: Kőrös Endre akadémikus, egyetemi tanár. In: Acta Pharm. Hung. 72. 69-76, (2002).
25. *A kvalitatív és kvantitatív kémiai analysis elemei*. E jegyzetet Winkler Lajos dr. egyetemi ny. r. professor előadása nyomán beleegyezésével írta Ekkert Lászkó dr. egyetemi adjunktus. Második átnézett és javított kiadás. Mai Henrik és fia könyvkereskedése, Budapest, 1918.
26. Szabadváry, F.: A magyar kémia művelődéstörténete. Mundus Magyar Egyetemi Kiadó, Budapest, 1998.
27. Szabadváry, F., Szőkefalvi-Nagy, Z.: A kémia története Magyarországon. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1972.
28. Szász, Gy.: A Gyógyszerészi Kémiai Intézet kialakulása. In: Gyógyszerészet 29., 201-206, (1985).
29. Szász, Gy.: A Gyógyszerészi Kémiai Intézet 40 éve. In: Gyógyszerészet 34. 239-241, (1990).
30. Than, K.: Az ásványvizek vegyelemzésének összeállításáról. In: Gyógyszerészeti Hetilap 4, 1, 33, 81, 87, (1965).
31. Than, K.: Feladatok kémiai gyakorlatokhoz kezdők számára. II. kiadás. A Magyar Gyógyszerkönyv II. kiadás különös tekintetbevételével, Kir. Magyar Tudományegyetem I. kémiai intézete, Budapest, 1898.
32. Than, K.: Vegyeréltani vizsgálatok. MTA, Értekezések a Természettudomány Köréből 11, 4., (1881).
33. Végh, A.: Megemlékezés Széki Tiborról. In: Gyógyszerészet, 24. 321-325, (1980).
34. Végh, A.: Than Károly. In: Gyógyszerészet 13. 425-430, (1969).
35. Végh, A., Szász, Gy., Takács, M.: Gyógyszerészi kémia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1972.
36. Winkler Lajos 1863-1939. In: Gyógyszerészet, 7. 81-92, (1963).
37. Zalai, K.: *A magyar gyógyszerészet nagyjai, 1612-1945*. Galenus Gyógyszerészeti Lap- és Könyvkiadó, Budapest, 2001.

[Érkezett: 2010. május 28.]



